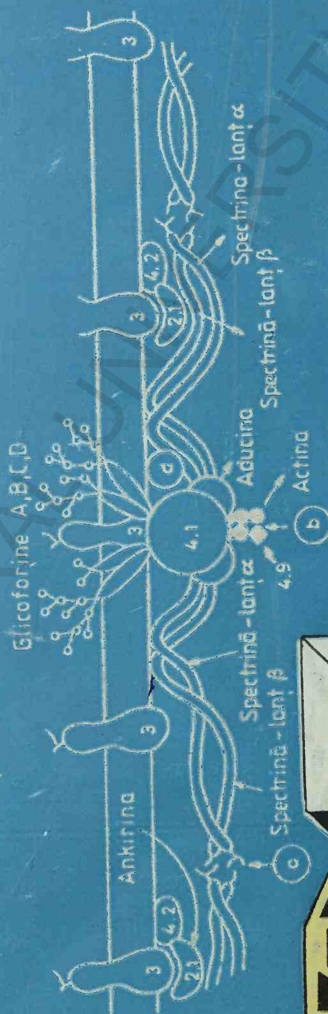
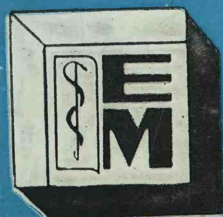
HEMATOLOGIE CLINICĂ

DELIA MUT POPESCU







Cuprins

Pag.

Pag.

INTRODUCERE

Problemele hematologice sunt numeroase și complexe. În anumite boli sunt interesate primitiv sângele și țesuturile hematopoietice, dar, cel mai adesea, modificările hematologice sunt secundare afectării altor organe.

Diagnosticul pozitiv în hematologie, ca și în alte domenii medicale, este stabilit pe baza informațiilor furnizate de anamneza și examenul fizic la care se asociază rezultatele investigațiilor paraclinice.

Punctul de plecare într-o evaluare hematologică este analiza atentă și corelarea cu anamneza a modificărilor obiective depistate în cursul examenului fizic: paloare, limfadenopatie, purpura, splenomegalie (vezi figura 1). Astfel, de la început, există posibilitatea orientării spre o anemie, o afectare a sistemului imun sau o anomalie a hemostazei.

Hemoleucograma completă este examenul de rutină care poate fi efectuat în orice laborator și care uneori poate fi suficient pentru diagnosticul unor afecțiuni.

Numărarea eritrocitelor, a leucocitelor și trombocitelor, alături de examenul frotiului de sânge periferic aduce informații esențiale despre:

— rata efectivă a hematopoiezei;

— deficiența unor compuși esențiali în hematopoieză: fier, vitamina B_{12}, acid folic;

— anomalii congenitale sau dobândite ale membranei, enzimelor eritrocitare sau hemoglobinei, care influențează rata de distrugere a hematiilor;

— existența unor infecții sau unor reacții alergice;

— invazia măduvei osoase cu celule maligne sau agenți infecțioși.

Contribuția elementelor morfologice la diagnosticul hematologic depinde atât de modul de preparare a frotiurilor cât și de experiența medicului examinator. Erorile se produc atunci când materialul este inadecvat sau nu se ține cont de faptul că o mare varietate de afecțiuni induc anomalii morfologice similare, în special ale eritrocitelor.

În prezența unui sindrom hemoragipar, pe lângă numărarea trombocitelor, este necesară efectuarea timpului de sângerare, de coagulare globale, a timpului parțial de tromboplastină sau a timpului Quick.

O altă etapă importantă în schema de investigații, fără a fi întotdeauna obligatorie, este examenul măduvei osoase, care apreciază celularitatea medulară, raportul dintre precursorii seriei mieloide și eritroide, prezența elementelor maligne, a granuloamelor, a unor depozite celulare anormale în bolile metabolice.

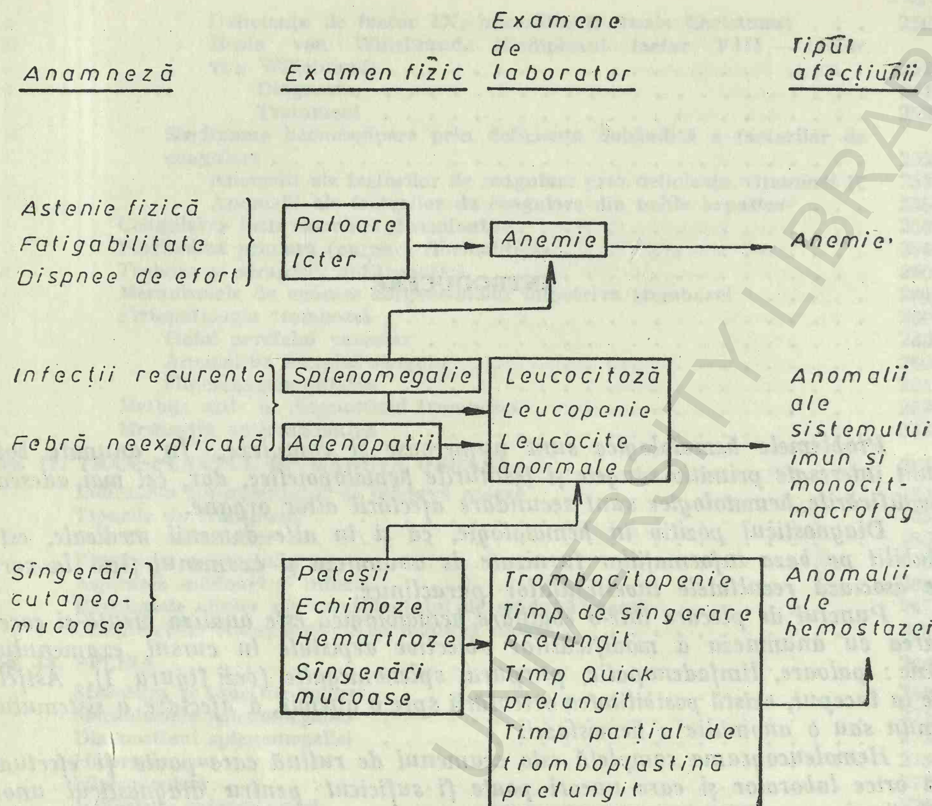


Fig. 1 — Schemă de orientare într-o afecțiune hematologică.

În anumite condiții se apelează la investigații suplimentare speciale, cum ar fi studiile de kinetică celulară, folosind izotopi radioactivi sau determinarea unor markeri citogenetici și imunologici.

Stabilirea diagnosticului permite aprecierea prognosticului și a posibilităților de intervenție terapeutică. Astfel, clinicianul va trebui să răspundă la cele trei întrebări majore ale terapiei :

— dacă este posibil un tratament specific ;

— când este momentul optim de inițiere a terapiei ;

— care sunt modalitățile terapeutice disponibile.

În urmărirea pacienților cu o posibilă boală hematologică medicul trebuie să dispună pe lângă cunoștințele teoretice cele mai noi de o abordare promptă și adecvată a schemelor de tratament, uneori „erotice".

Relația medic-pacient are un rol esențial, având în vedere problemele psihologice dificile cu care se confruntă acești bolnavi.

Capitolul 1

HEMATOPOIEZA ŞI CELULELE SANGUINE

Hematopoieza intrauterină şi modificările postnatale

Procesul de formare a celulelor sanguine este denumit hematopoieză. În viaţa embrionară se disting 3 etape ale hematopoiezei desfăşurate în 3 regiuni diferite. Producţia celulelor sanguine începe în sacul vitelin, în zilele 14—19 ale vieţii intrauterine, unde masele de celule mezenchimale se grupează, formând insulele sanguine. În această etapă precoce a hematopoiezei denumită şi mezoblastică, aproape toate celulele formate sunt eritrocite nucleate. Astfel, celulele insulelor sanguine se diferenţiază în eritroblaşti primitivi care vor sintetiza hemoglobina şi se vor transforma în eritrocite nucleate, caracteristice pentru faza embrionară precoce.

Începând din săptămâna a 6-a, producţia de eritrocite a sacului vitelin se reduce foarte mult, astfel că în săptămâna a 10-a eritropoieza nu va mai fi detectată la acest nivel. Se va iniţia a 2-a etapă a hematopoiezei, la nivelul ficatului, unde se vor acumula celule rotunde, bazofile, identice cu eritroblaştii din organele hematopoietice ale adultului. Aceste celule sunt denumite eritroblaşti definitivi, pentru a fi deosebite de eritroblaştii primitivi din sacul vitelin ; ele vor da naştere la eritrocite anucleate. În luna a 2-a, în sinusoidele ficatului apar de asemenea granulocitele şi megacariocitele. În săptămâna a 12-a, splina fetală va deveni alături de ficat un sediu al hematopoiezei.

În stadiile iniţiale ale dezvoltării, scheletul embrionului este alcătuit numai din cartilaj hialin. Faza mieloidă a hematopoiezei începe odată cu apariţia centrilor de osificare în cartilajele oaselor lungi, în lunile 4—5 ale vieţii intrauterine. Vasele sanguine care penetrează în cavităţile cartilajului, rezultatele ca urmare a degenerării condrocitelor, vor aduce cu ele celule mezenchimale. O parte din aceste celule se vor diferenţia în celule implicate în formarea osului, iar restul în celule reticulare primitive care vor forma stroma viitoarei măduve osoase. Celulele reticulare, la rândul lor, vor da naştere celulelor adipoase şi altor elemente ale ţesutului conjunctiv.

Hematopoieza din ficat și splină se reduce progresiv pe măsură ce măduva osoasă se constituie și preia funcția de formare a celulelor sanguine.

Caracteristicile eritropoiezei intrauterine sunt prezentate schematic în tabelul 1.1.

Tabelul 1.1

Caracteristicile eritropoiezei intrauterine

Sediul eritropoiezei	*Tipul predominant al eritropoiezei*	*Celula finală*	*Tipurile principale de hemoglobină*
Sacul vitelin	Megaloblastic	Nucleată	Gower I ($\zeta_2\varepsilon_2$) Gower II ($\alpha_2\varepsilon_2$) Portland I ($\zeta_2\gamma_2$)
Ficatul fetal	Normoblastic	Macrocit anucleat	Hemoglobina fetală (Hb. F, $\alpha_2\gamma_2$)
Măduva osoasă fetală	Normoblastic	Macrocit anucleat	HbF și HbA ($\alpha_2\beta_2$)

După naștere, măduva osoasă reprezintă organul principal al hematopoiezei la indivizii sănătoși. În ficat și splină rămâne un număr mic de celule sușe hematopoietice, care în anumite condiții pot deveni active.

În primii 4 ani de viață, aproape toate cavitățile medulare conțin măduvă roșie hematogenă, cu foarte puține celule grăsoase. Treptat, un număr din ce în ce mai mare de celule grăsoase va ocupa cavitățile medulare. În jurul vârstei de 25 de ani, singurele sedii cu hematopoieză activă vor fi la nivelul oaselor craniului, coastelor, sternului, scapulelor, claviculelor, vertebrelor, pelvisului, jumătății superioare a sacrului și extremităților proximale ale femurului și humerusului. Toate cavitățile medulare restante vor conține măduvă galbenă, grăsoasă. Chiar și în zonele cu hematopoieză activă, celulele grăsoase ocupă o jumătate din volumul normal al măduvei.

Într-o serie de boli cum ar fi anemiile hemolitice cronice, anemiile megaloplastice și unele leucemii, la nivelul măduvei osoase se pot produce următoarele modificări :

a) înlocuirea parțială sau totală a țesutului grăsos prin celule hematopoietice, la nivelul cavităților medulare implicate în mod normal în hematopoieză ;

b) extinderea hematopoiezei în celelalte cavități medulare, care nu sunt sedii active pentru acest proces (spre exemplu, cavitățile medulare ale oaselor lungi) ;

c) apariția focarelor de hematopoieză extramedulară în ficat și splină.

Spre deosebire de bolile menționate mai sus, în aplazia medulară măduva roșie hematopoietică este dislocată în proporție de 25—50% de țesutul grăsos.

Hematopoieza la adult

DATE GENERALE

Sistemul hematopoietic al adultului realizează un echilibru perfect între rata de pierdere a celulelor sanguine mature (eritrocite, granulocite, monocite, limfocite, trombocite) și ritmul de eliberare în circulație a celulelor nou formate.

Pierderea celulelor sanguine are loc fie datorită procesului de „îmbătrânire" fiziologică (hematiile), fie în cursul îndeplinirii funcției lor (granulocitele, trombocitele). Astfel, trombocitul poate fi distrus intravascular în primele minute de apariție în sângele periferic, datorită fenomenului de adeziune la celula endotelială lezată, iar granulocitele și monocitele se pot distruge în câteva ore în procesele de fagocitoză a bacteriilor.

Hematopoieza adultului, preponderent medulară cu un potențial de rezervă extramedular (ficat, splină), generează 2,5 bilioane hematii/kilocorp, 2,5 bilioane trombocite/kilocorp și 1 bilion granulocite/kilocorp.

Astăzi, măduva osoasă hematogenă poate fi ușor examinată, dar rămâne totuși un organ dificil de studiat datorită structurii și funcțiilor sale complexe.

Datele istorice privind examinarea măduvei osoase sunt prezentate în tabelul 1.2.

Tabelul 1.2

Date istorice privind examinarea măduvei osoase

1868	— Neuman și Bizzozero examinează independent celulele sanguine din materialul recoltat din coaste
1869	— Claude Bernard prezintă datele lui Neuman la Academia de Științe din Paris
1876	— Mosler efectuează prima biopsie la un pacient cu leucemie
1929	— Arinkin folosește acul pentru puncția sternală.

La adultul sănătos, greutatea țesutului hematopoietic reprezintă 3,4—5,9% din greutatea corporală și este echivalentă cu greutatea țesutului hepatic.

ANATOMIA MĂDUVEI OSOASE

Cavitatea medulară a osului este parțial compartimentată de către trabeculele osoase și conține un țesut hematopoietic de aspect gelatinos sau semifluid.

Sistemul vascular al măduvei osoase este adaptat funcțional pentru producerea de celule sanguine. În centrul cavității medulare se găsește artera nutritivă ale cărei ramuri se termină în patul capilar din interiorul osului și mai puțin la periferia spațiului medular. Unele capilare sau venule posti

capilare reintră în cavitatea medulară și, printr-un fenomen de coalescență, formează sinusuri venoase largi, în care fluxul sanguin este orientat spre zona centrală a măduvei.

Aceste sinusuri comunică între ele și drenează în vena centrală, care urmează același traiect ca și artera. Spațiul dintre sinusoide este populat de celule hematopoietice active și de țesut grăsos.

Sinusurile venoase medulare, spre deosebire de cele splenice, sunt alcătuite numai dintr-un singur strat de celule endoteliale, membrana bazală și adventicea fiind discontinue.

Celulele hematopoietice se găsesc în ochiurile unei rețele formate de celulele reticulare. Hematopoieza are loc în parenchimul măduvei, delimitat de sinusoide.

Mecanismul eliberării celulelor sanguine din măduvă este insuficient cunoscut ; celulele părăsesc parenchimul medular și pătrund în sinusurile venoase, prin fenestrațiile celulelor endoteliale, dar modul de apariție a acestor fenestrații nu este clar. Un factor important care reglează pasajul prin sinusoide este deformabilitatea celulară. Astfel, reticulocitele, eritrocitele mature și granulocitele sunt mult mai deformabile decât precursorii lor și pot străbate fenestrațiile sinusurilor.

ONTOGENIA CELULELOR HEMATOPOIETICE

Hematopoieza implică două procese :

1. Dezvoltarea progresivă a caracterelor structurale și funcționale specifice unei anumite serii celulare (diferențiere și maturație).

2. Proliferarea celulară. În figura 1.1 hematopoieza este reprezentată schematic. Celulele sușe (stem) și celulele progenitoare nu pot fi recunoscute morfologic pe frotiurile de măduvă, dar pot fi studiate prin teste funcționale. Celula hematopoietică primitivă, denumită și celulă stem pluripotentă va da naștere la două tipuri de celule : celula stem mieloidă multipotentă și celula stem limfoidă. Celulele stem au capacitatea de a-și menține constant numărul prin autoreînnoire („ciclul de multiplicare"), alături de posibilitatea maturării în alte tipuri celulare („ciclul de maturare"). Celulele stem limfoide vor genera celulele progenitoare, care se vor matura în toate tipurile de limfocite : B, T și nule. Celulele stem mieloide multipotente se diferențiază în variate tipuri de celule progenitoare mieloide, care vor urma linia de maturare în eritrocite neutrofile, eozinofile, bazofile și mastocite, monocite și trombocite. Spre deosebire de celulele stem (pluri- și multipotente), celulele progenitoare limfoide și mieloide au o capacitate limitată de autoreînnoire.

Celulele progenitoare unipotente, inițiate în producerea unui singur tip de celulă sunt denumite celule formatoare de colonii (C.F.U.), deoarece în mediile de cultură, celulele progenitoare au capacitatea de a forma colonii mici, în prezența factorilor de creștere hematopoietici, specifici seriei (exemplu : eritropoietina). Aceste celule unipotente se vor matura în celule recunoscute morfologic pe frotiuri, care sunt denumite celule cap de serie : proeritroblaști, mieloblaști, monoblaști și megacarioblaști.

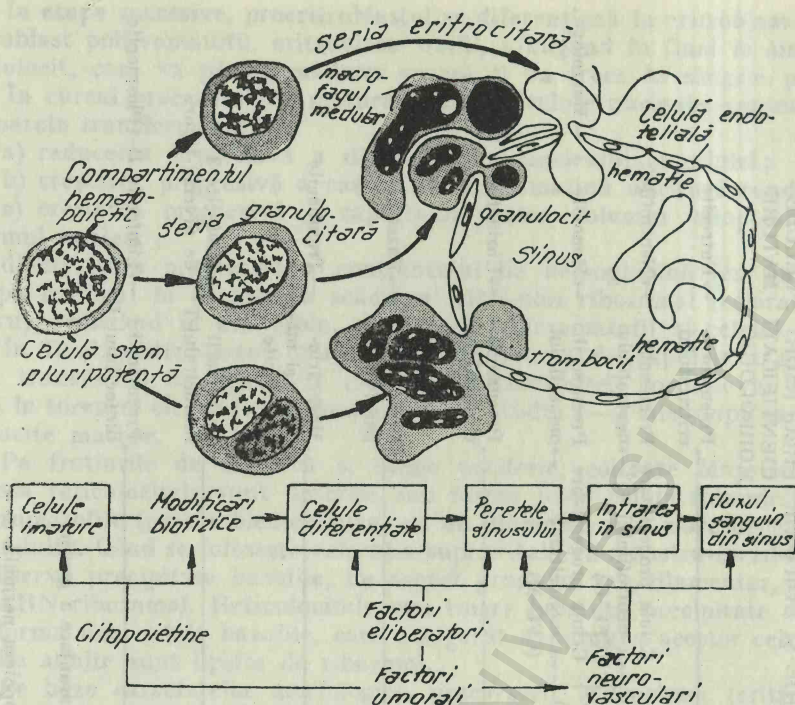


Fig. 1.1 — Structura măduvei osoase; insulele de hematopoieză, maturarea şi migrarea celulelor mature în sinusul medular.

Celulele hematopoietice derivate din celulele stem mieloide pot fi recunoscute morfologic.

Toate liniile mieloide, urmează etapele de proliferare, diferenţiere şi maturare cu formarea în final a unor celule mature funcţionale, incapabile de diviziune.

Pentru fiecare serie mieloidă, cu excepţia celei megacariocitare, au fost identificaţi, pe baza unor criterii morfologice şi citochimice, precursori capabili de proliferare şi maturare. Seria megacariocitară este singura linie mieloidă care îşi pierde modelul de diviziune directă, dar îşi păstrează capacitatea de endomitoză (se divide numai ADN-ul, iar citoplasma creşte în dimensiuni).

În concluzie, hematopoieza poate fi descrisă după modelul unei piramide : vârful este reprezentat de celula stem pluripotentă, iar baza, de celulele mature, identificate prin hemogramă.

Eritropoieza

Proeritroblastul este o celulă mare, cu o citoplasmă redusă cantitativ, dar intens bazofilă (datorită prezenţei unor numeroşi ribozomi). Nucleul, de dimensiuni mari, conţine o cromatină fin dispersată şi nucleoli vizibili.

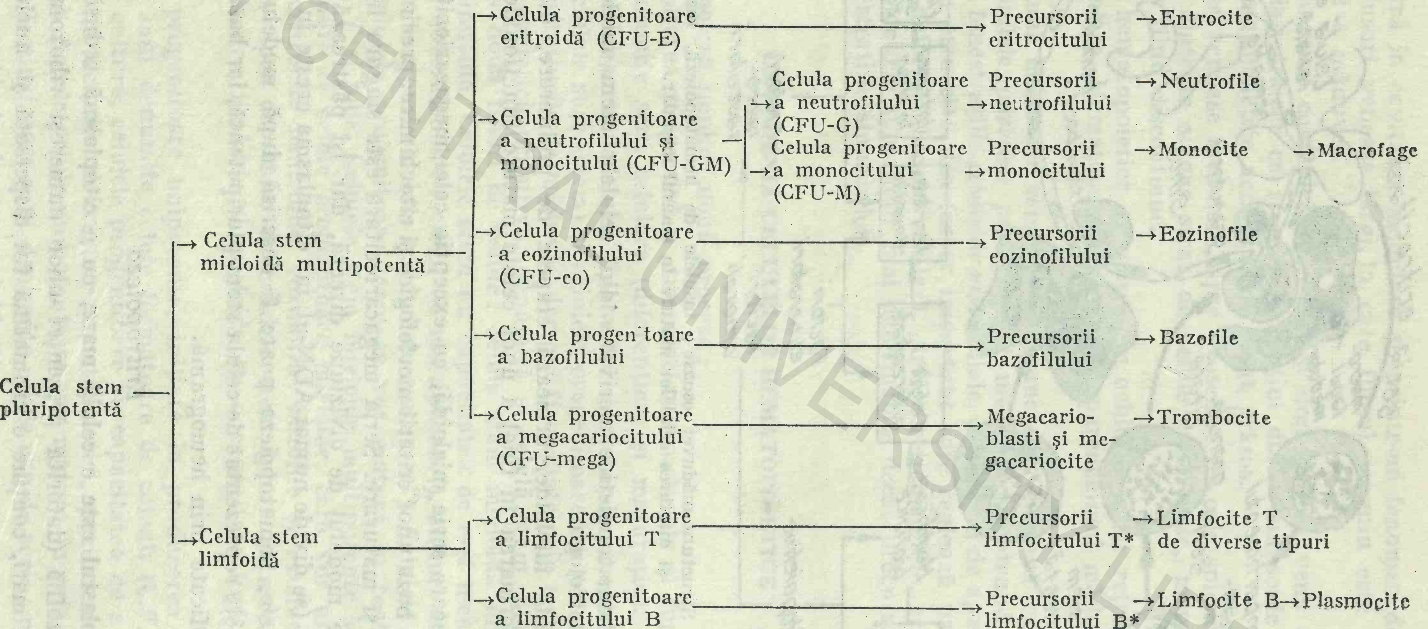


Fig. 1.2 — Hematopoieza normală.

În etape succesive, proeritroblastul se diferenţiază în eritroblast bazofil, eritroblast policromatofil, eritroblast oxifil, ajungând în final în stadiul de reticulocit, care va părăsi măduva osoasă şi va trece în sângele periferic.

În cursul procesului de maturare, aceste celule nucleate vor suferi următoarele transformări :

a) reducerea progresivă a dimensiunilor nucleului şi celulei ;

b) creşterea progresivă a cantităţii de cromatină nucleară condensată ;

c) creşterea progresivă a raportului dintre volumul citoplasmatic şi volumul nuclear ;

d) creşterea progresivă a conţinutului de hemoglobină (cu un aspect roz pe frotiuri) în paralel cu scăderea ARN-ului ribozomal (colorat în albastru), realizând în ansamblu, un aspect policromatofil al celulei.

În final, eritroblastul oxifil suferă un proces de expulzie a nucleului şi se transformă în reticulocit medular. Reticulocitele formate în măduvă intră în torentul circulator şi rămân în acest stadiu 1—2 zile, după care devin eritrocite mature.

Pe frotiurile de măduvă şi sânge periferic, colorate May-Grünwald-Giemsa reticulocitele sunt descrise sub forma unor celule rotunde, discret policromatofile (aspect bleu-cenuşiu) cu un diametru mai mare decât hematiile adulte. Când se foloseşte coloraţia supravitală cu albastru-crezil-brilliant se observă precipitate bazofile, de aspect granular sau filamentar, formate din ARN ribozomal. Reticulocitele mai tinere prezintă precipitate de ARN sub forma unei reţele bazofile, care a sugerat denumirea acestor celule. Hematiile adulte sunt lipsite de ribozomi.

Pe baza caracterelor morfologice, precursorii eritrocitari (eritroblaştii) din măduva osoasă normală sunt denumiţi normoblaşti, iar procesul de formare a hematiilor mature, eritropoieză normoblastică. Elementul major al eritropoiezei normoblastice este prezenţa unei cantităţi moderate de cromatină nucleară condensată în eritroblaşti policromatofili.

Chiar şi la persoanele sănătoase, un procent redus de eritroblaşti (1—2 %) parcurg anormal etapele de proliferare şi maturare, ei vor fi recunoscuţi şi fagocitaţi de macrofagele medulare. Această pierdere de eritrocite potenţiale, ca urmare a distrucţiei intramedulare a precursorilor, este cunoscută sub numele de eritropoieză ineficientă. Acest tip de eritropoieză devine important în transformarea megaloblastică a măduvei ca urmare a eritropoiezei ineficiente se formează un pigment biliar timpuriu (early peak pigment) care poate fi identificat în stercobilinogenul fecal.

Granulocitopoieza neutrofilelor

Aparent, mieloblaştii sunt morfologic asemănători cu proeritroblaştii, dar citoplasma lor este mai puţin bazofilă. Până la apariţia granulocitului neutrofil circulant, mieloblastul parcurge succesiv stadiile de promielocit, mielocit neutrofil, metamielocit neutrofil şi granulocit neutrofil medular. Transformările produse în cursul acestui ciclu de maturare sunt următoarele :

1. reducerea progresivă a bazofiliei citoplasmei paralel cu mărirea cantităţii de cromatină nucleară condensată, după stadiul de promielocit ;

2. apariţia granulaţiilor citoplasmatice azurofile (granulaţii primare) în stadiul de promielocit care rămân vizibile în mielocite, însă dispar, în etapele ulterioare ;

3. apariția granulațiilor neutrofile specifice în stadiile de mielocit și metamielocit ;

4. modificarea nucleului în stadiul de metamielocit (aspect în „U" sau „C" al nucleului) ;

5. segmentarea progresivă a nucleului în formă de „U" în stadiul de granulocit, cu formarea a 2—5 lobuli.

Megacariocitopoieza

În cursul formării trombocitelor se realizează un model particular de mitoză (endomitoză), manifestat printr-o replicare a ADN-ului, fără diviziunea nucleului și a celulei. Vor rezulta celule gigante uninucleate, cu 8—64 cariotipuri. Există o corelație strânsă între numărul de cariotipuri și gradul de lobulare a megacariocitului.

În cursul etapelor de proliferare și diferențiere ale seriei megacariocitare sunt recunoscute următoarele tipuri celulare :

1. megacarioblastul — celulă mare (15 u) cu nucleu intens colorat, discret lobulat, cu citoplasmă redusă și bazofilie marcată ;

2. megacariocitul bazofil — celulă mare (peste 30 u) cu citoplasmă bogată, relativ omogenă, de culoare albastră. Nucleul este mare și polilobat ;

3. megacariocitul granular trombocitogen de aceeași talie (30 u), cu nucleu polilobat și citoplasmă de culoare roz. În citoplasmă se observă multiple granulații, ce corespund viitoarelor trombocite.

Megacariocitele trombocitogene sunt prezente în vecinătatea sinusoidelor medulare, la acest nivel trombocitele se desprind progresiv din citoplasma megacariocitelor, printr-un proces de descuamare și trec în circulație prin fenestrațiile sinusurilor (fiecare megacariocit va genera 4 000—6 000 de trombocite). La sfârșitul ciclului de viață, nucleul restant al megacariocitului va fi fagocitat de macrofage.

Monocitopoieza

Celulele sistemului monocit-macrofag sunt reprezentate pe linia maturării de : monoblast, promonocit, monocitul medular, monocitul din sângele periferic și macrofagul tisular.

Macrofagul tisular este celula funcțională a acestei serii. Anumite macrofage, spre exemplu cele pulmonare, au capacitatea de a se divide local, asigurând astfel un număr adecvat de celule, pentru procesele de fagocitoză.

Limfocitopoieza

Celula stem limfoidă din măduva osoasă generează celule progenitoare ale limfocitelor B, care vor suferi un proces de maturație, sub influența micromediului din acest țesut. Vor rezulta limfocitele B, care vor trece în torentul circulator și vor ajunge la nivelul organelor limfoide periferice, în zonele B.

Celulele progenitoare ale limfocitelor T, derivate tot din celula stem limfoidă, migrează în cursul procesului de limfopoieză din măduva osoasă în timus. La acest nivel, are loc maturarea precursorilor în limfocite T competente imunologic. De asemenea, în timus se va face inventarul imunologic,

în sensul că limfocitele T care reacționează împotriva self-ului (antigenelor proprii) vor fi înlăturate. În final, limfocitele T părăsesc timusul, ajung în sânge și, de aici, în organele limfoide, periferice, unde vor popula zonele T.

Termenii folosiți în denumirea celulelor corespunzătoare stadiilor de diferențiere a limfocitelor B și T sunt următorii :

celulă pre-B tânără... celulă pre-B... celulă B imatură... celulă B matură ;

limfoblast timic (protimocit)... timocit tânăr (stadiul I)... timocit obișnuit (stadiul II)... timocit matur (stadiul III)... celulă T matură.

Toate aceste celule prezintă caractere morfologice, fie de limfoblast, fie de limfocit. Identificarea diferiților precursori limfocitari nu se bazează pe aspectul morfologic ci pe următoarele criterii imunochimice :

— reactivitatea față de anumiți anticorpi monoclonali ;
— rearanjarea genelor pentru imunoglobuline ;
— prezența imunoglobulinelor de suprafață ;
— prezența lanțurilor sau a imunoglobulinelor în citoplasmă ;
— activitatea terminal-deoxiuridil-transferazei (TdT) ;
— rearanjarea genelor pentru receptorul celulei T (TCR).

Reglarea hematopoiezei

Se presupune că reglarea activității celulelor stem hematopoietice depinde de contactul intim cu una sau mai multe tipuri de celule stromale din măduva osoasă. Proliferarea și maturarea celulelor progenitoare inițiate sunt influențate de o categorie specială de factori de creștere, secretați de celule stromale (macrofage, celule endoteliale și fibroblaști) : interleukina 3 (IL-3), factorul stimulator al coloniilor de macrofage și granulocite (GM-CSF), factorul stimulator al coloniilor de granulocite (G-CSF) și factorul stimulator al coloniilor de macrofage (M-CSF).

Rata eritropoiezei este controlată de eritropoietină, un hormon secretat de rinichi. Producția de eritropoietină este stimulată de scăderea aportului de oxigen la nivelul țesutului renal.

Acest hormon crește producția de hematii prin stimularea ratei de conversie a CFU-E în proeritroblaști. De asemenea, reduce perioada de timp necesară parcurgerii etapelor de diferențiere, de la proeritroblast la reticulocit medular și favorizează eliberarea reticulocitului în circulație.

Reglarea proceselor de formare a celorlalte celule sanguine este încă insuficient cunoscută.

Celulele sanguine

MORFOLOGIE

Pe frotiurile de sânge periferic colorate Giemsa, eritrocitele normale au aspectul unor celule anucleate, de culoare roz, și cu un diametru de 6,7—7,7 μ (în medie 7,2 μ).

Pentru descrierea corectă a morfologiei celulelor sanguine, frotiul trebuie examinat pe margini sau în zonele în care este întins foarte subțire și fiecare element este bine etalat. În aceste zone ale frotiului, hematiile au o formă biconcavă și prezintă o zonă centrală, palidă, al cărei diametru reprezintă 1/3 din diametrul celulei.

Pe lângă eritrocite, pe frotiu se mai observă trombocite și variate tipuri de leucocite. În medie, raportul între eritrocite, trombocite și leucocite este de 700 : 40 : 1.

Trombocitele sunt celule mici, anucleate, cu un diametru de 2—3μ. Se colorează în albastru-deschis și conțin un număr de granulații azurofile mici, care sunt de obicei concentrate în zona centrală.

Morfologia normală a leucocitelor este prezentată în tabelul 1.3. Neutrofilul, eozinofilul și bazofilul sunt celule polimorfonucleare, cu una sau mai multe mase nucleare unite în serie prin punți de cromatină.

Tabelul 1.3

Morfologia normală a leucocitelor pe frotiurile de sânge periferic colorate May-Grünwald-Giemsa

Tipul celulei	*Talie* (μ)	*Citoplasmă* — *Culoare*	*Citoplasmă* — *Raportul între volumul citoplasmei și volumul nucleului*	*Citoplasmă* — *Granulații*	*Nucleu*
Granulocit neutrofil	9—15	roz-pal	Crescut	Numeroase, foarte fine, discret purpurii	Obișnuit 2—5 segmente
Granulocit eozinofil	12—17	albastru-pal	Crescut	Numeroase, mari și rotunde roșii-portocalii	Obișnuit 2 segmente
Granulocit bazofil	10—14		Crescut	Puțin numeroase, mari și rotunde, negre-purpurii	Obișnuit 2 segmente
Monocit	15—30	albastru cenușiu pal ; vacuole citoplasmatice	Moderat crescut/crescut	În număr variabil, fine, roșii-purpurii	Forme variate (rotund, în formă de C sau U, lobulat)
Limfocit	7—12 (limfocit mic) 12—16 limfocit mare	Albastru pal	Scăzut/foarte scăzut	Puține, fine roșii-purpurii	Rotund cu grămezi de cromatină-condensată

În mod normal, procentul neutrofilelor cu 5 sau mai multe segmente nucleare nu depășește 3%.

Cele mai multe limfocite din sângele periferic (90%) au dimensiuni mici.

NUMĂR ŞI DURATĂ DE VIAŢĂ

Valorile normale şi durata de viaţă a celulelor sanguine sunt precizate în tabelul 1.4.

Tabelul 1.4

Valorile normale şi durata de viaţă a celulelor

Tipul celulei	*Valori normale*	*Durata de viaţă în sângele periferic*
Eritrocite	Bărbaţi: $4,4-5,8 \times 10^{12}/l$ Femei: $4,1-5,2 \times 10^{12}/l$	110–120 zile
Leucocite	$4,0-11,0 \times 10^{9}/l$	
Granulocite Neutrofile	$1,5-7,5 \times 10^{9}/l$	$t_{1/2}$ aprox. 7 h
Granulocite eozinofile	$0,02 - 0,60 \times 10^{9}/l$	$t_{1/2}$ aprox. 6 h
Granulocite bazofile	$0,01 - 0,15 \times 10^{9}/l$	
Monocite	$0,2 - 0,8 \times 10^{9}/l$	$t_{1/2}$ aprox. 70 h
Limfocite	$1,2 - 3,5 \times 10^{9}/l$	
Trombocite	$160 - 450 \times 10^{9}/l$	9–12 zile

Durata de viaţă a eritrocitelor în sângele periferic este de 110—120 zile, după care se transformă în sferocite şi sunt fagocitate de către celulele sistemului monocit-macrofag din măduva osoasă, splină, ficat şi alte organe.

Granulocitele neutrofile sunt distribuite între rezervorul de celule circulante şi zona de marginaţie (alcătuită din celule strâns ataşate de endoteliul venulelor mici), într-un echilibru dinamic. Pe frotiu sunt studiate numai elemente circulante.

Limfocitele suferă o recirculaţie continuă între sânge şi sistemul limfatic. Astfel, celulele părăsesc sângele prin fenestraţiile endoteliale ale venulelor postcapilare din ganglionii limfatici, migrează în limfaticele ganglionare aferente şi reintră în sânge prin canalul toracic. Majoritatea limfocitelor umane au o durată mare de viaţă, în medie 4—5 ani (maximum 20 ani şi minimum 3 zile).

FUNCŢII PRINCIPALE

Funcţiile principale ale celulelor sanguine sunt sintetizate în tabelul 1.5

Tabelul 1.5

Funcţiile principale ale celulelor sanguine

Tipul de celulă	*Funcţiile principale*
Eritrocite	Transportul de O_2 de la plămâni la ţesuturi ; transportul de CO_2 de la ţesuturi la plămâni
Granulocite Neutrofile	Chemotaxie, fagocitoză, distrugerea bacteriilor fagocitate
Eozinofile	Funcţii identice cu ale neutrofilelor ; celule efectoare în distrugerea mediată prin anticorpi a metazoarelor, reglează reacţiile de hipersensibilitate imediată (inactivează histamina şi substanţa cu acţiune lentă a anafilaxiei — SRS-A eliberate de bazofile şi mastocite)
Bazofilul	Intervine în reacţia de hipersensibilitate imediată (bazofilele purtătoare de receptori IgE reacţionează cu antigenul specific şi eliberează histamina şi substanţa cu acţiune lentă a anafilaxiei (SRS-A) ; modulează răspunsurile inflamatorii prin eliberarea de heparină şi proteaze
Monocitele	Chemotaxie, fagocitoză, distrugerea unor microorganisme, devin active când se transformă în macrofage
Trombocitele	Aderă la zona subendotelială, participând în procesul de hemostază
Limfocitele	Implicate în răspunsurile imune

Limfocitele

Valorile procentuale ale tipurilor de limfocite din sângele periferic sunt următoarele :

— 65—80% celule T

— 10—30% celule B

— 2—10% celule nule (non T, non B).

Atât limfocitele B cât şi limfocitele T exprimă pe suprafaţa lor molecule specifice : fiecare celulă devine astfel capabilă să recunoască un determinant antigenic specific. Aceste molecule de suprafaţă sunt reprezentate de imunoglobuline (pentru limfocitul B) şi, respectiv, de receptorul celulei T (TCR).

Contactul cu antigen specific, în prezenţa unor celule intermediare (macrofage) declanşează proliferarea limfocitelor şi transformarea lor în celule efectoare sau celule cu memorie.

Grupul limfocitelor T efectoare include :

— celule helper (CD 4+) care induc activarea limfocitelor B şi maturarea altor tipuri de limfocite T ;

— celule supresoare — citotoxice (CD 8+) care deprimă activitatea limfocitelor B şi exercită un efect citotoxic, asupra celulelor străine şi a celor infectate cu virus.

Raportul T helper/T supresor este de 2 : 1.

Celulele nule sunt reprezentate de celulele „killer" (K) şi „natural killer" (NK). Celulele NK distrug celulele tumorale şi pe cele infectate cu virus. Celulele K determină liza celulelor ţintă învelite în anticorpi şi adesea sunt denumite celulele citotoxice dependente de anticorpi (ADCC).

În concluzie, celulele T exercită următoarele funcţii :

1. mediază imunitatea celulară împotriva virusurilor, fungilor şi a germenilor intracelulari (mycobacterii) ;

2. participă la reacţiile de hipersensibilitate întârziată, de respingere a tumorilor şi a grefelor ;

3. cooperează cu celulele B în producerea de anticorpi specifici ;

4. deprimă funcţia celulelor B.

Celulele T sunt de asemenea implicate în reglarea granulocitopoiezei eozinofilelor şi posibil a eritropoiezei.

Procentele de celule B care exprimă pe suprafaţa lor molecule de tip IgM, IgD, IgG şi IgA sunt respectiv 40, 30, 30 şi 10%. Majoritatea celulelor B au atât IgM cât şi IgD de suprafaţă ; celelalte prezintă numai IgG sau IgA. O singură celulă B exprimă pe suprafaţa ei imunoglobuline cu lanţuri uşoare de un singur tip, fie kappa, fie lambda (lanţurile kappa sunt de 2 ori mai frecvente).

În urma contactului cu un antigen specific, limfocitele B se diferenţiază în plasmocite sau în celule B cu memorie. În cursul răspunsului imun primar, majoritatea anticorpilor sunt de tip IgM, iar în răspunsul imun secundar apar anticorpi IgG, ca rezultat al activării celulelor B cu memorie.

Capitolul 2

ANEMIA ȘI POLICITEMIA : CONSIDERAȚII GENERALE

Anemia

DEFINIȚIE

Anemia este definită prin scăderea concentrației hemoglobinei (Hb) sub valorile normale acceptate, pentru un individ de o anumită vârstă sau sex. Valorile normale pentru concentrația hemoglobinei (Hb) sunt redate în tabelul 2.1.

Tabelul 2.1

Valorile normale ale hemoglobinei

	Hemoglobina g/dl
Sânge cordon ombilical	13,5—20,5
Prima zi de viață	15,0—23,5
Copii 6 luni — 6 ani	11,0—14,5
Copii 6 ani — 14 ani	12,0—15,5
Adulți bărbați	13,0—17,0
Adulți femei	12,0—15,5
Femei gravide	11,0—14,0

Aceste valori sunt obișnuit determinate pe grupe de persoane sănătoase, la care s-a exclus posibilitatea unei deficiențe în nutriție ; de asemenea, aceste determinări au fost făcute la grupe reprezentative de persoane, la care nu s-au administrat în ultimul an medicamente stimulatoare pentru eritropoieză (exemplu : medicamentele cu fier și acid folic sau polivitaminele

cu B_{12}). Au fost excluse persoanele din zonele geografice unde există o incidență crescută a genelor pentru talasemie.

La naștere, valoarea medie a hemoglobinei este de 17,0 g/dl și crește la 19,5 g/dl după 24 ore.

Nivelele Hb la copiii între 6 luni și 6 ani tind să fie mai mici decât la adulți. La bărbații adulți valorile Hb sunt mai mari decât la femeile normale, care nu sunt însărcinate. Explicația pare a fi datorată nivelelor mai mari de androgeni la bărbați.

După 70 ani, nivelele de hemoglobină la bărbați scad moderat sub valorile normale ale adultului.

La altitudini mari, de peste 2 500 m, toți indivizii sănătoși au Hb crescută. Nivelele de hemoglobină scad în timpul sarcinii normale, atingând valorile cele mai mici în a 32-a săptămână. În medie, Hb se reduce cu 1,5—2 g/zi. Deși masa de eritrocite crește cu 300 ml, valorile hemoglobinei în sarcină sunt mai mici decât cele normale, datorită expansiunii volumului plasmatic cu aproximativ 1 litru, cu hemodiluție consecutivă.

Variațiile fiziologice ale hemoglobinei constituie un reper incontestabil în evaluarea hematologică a unui pacient. Totuși, există un procent de 5% de persoane sănătoase la care hemoglobina nu se încadrează în limitele menționate mai sus. Aceste variații în plus sau în minus ale hemoglobinei pot fi prezente la oamenii sănătoși, în absența unei boli hematologice.

Pe de altă parte, Hb unui individ se poate menține aparent în limite normale, deși în realitate este redusă cantitativ datorită unei afecțiuni. Mai precis o concentrație normală a Hb nu exclude în mod obligatoriu o afectare a eritropoiezei.

Există două situații patologice în care Hb este în limite normale :

— scurtarea duratei de viață a hematiilor într-o anemie hemolitică, paralel cu o eritropoieză accelerată de 6—8 ori, care compensează scăderea Hb ;

— hemoconcentrație prin deshidratare, care maschează valorile scăzute ale Hb.

La indivizii sănătoși există o strânsă corelație între hemoglobină, numărul de hematii și hematocrit. Numărul normal de hematii variază între 4,5—5,8 $\times 10^{12}$/l la bărbați și 4,1—5,2 $\times 10^{12}$/l la femei.

Valoarea hematocritului variază la bărbați între 40—51% și la femei între 36—46%.

RĂSPUNSURILE ADAPTATIVE LA ANEMIE

Creșterea concentrației de 2,3 difosfoglicerat în hematii este un mecanism compensator important în anemie. Aceasta cauzează o reducere a afinității Hb pentru oxigen (o deplasare a curbei se disociere a hemoglobinei spre dreapta) și, în consecință, o creștere a eliminării oxigenului la nivelul țesuturilor.

Când Hb scade sub 7—8 g/dl, modificările adaptative se pot observa în special la nivelul cardiovascular : creșterea debitului cardiac de repaus, atât prin creșterea volumului-bătaie cât și prin accelerarea frecvenței inimii.

SIMPTOME ŞI SEMNE ALE ANEMIEI

Anemia constituie o manifestare a unei afecţiuni ascunse ; ea nu este o boală propriu-zisă. De aceea, afirmarea diagnosticului de „anemie secundară" este un pleonasm. Simptomele prezente la un pacient anemic se datorează atât bolii de bază cât şi anemiei însăşi. Simptomele datorate anemiei sunt în funcţie de valorile Hb, de modul de instalare a anemiei, de vârsta pacientului şi de rezervele cardiovasculare.

Astfel, când anemia se instalează progresiv la copiii şi adulţii tineri, simptomatologia este moderată, atât timp cât hemoglobina se menţine deasupra valorii de 7—8 g/dl.

Dacă anemia se instalează rapid, manifestările clinice sunt importante chiar la valori mai mari ale Hb. Pacienţii în vârstă dezvoltă mai rapid simptome cardiace şi de hipoxie cerebrală datorită afectării aterosclerotice a sistemului vascular.

Semnele fizice sunt reprezentate de : creşterea presiunii pulsului, sufluri cardiace de anemie, semne de insuficienţă cardiacă congestivă, iar ocazional, hemoragii şi exsudate în retină. Anemia severă ar putea cauza o modificare moderată a funcţiei renale, cu proteinurie, precum şi o stare subfebrilă.

La adulţii sănătoşi, există o stare de echilibru între rata de eliberare a hematiilor nou formate din măduva osoasă în circulaţie şi rata de îndepărtare a hematiilor îmbătrânite din circulaţie de către sistemul monocit-macrofag. Sunt posibile variate mecanisme care ar putea conduce la anemie. Acestea sunt arătate în tabelul 2.2.

Tabelul 2.2

Mecanismele anemiei

Pierderea de sânge
Scăderea duratei de viaţă a hematiei (anemie hemolitică) :
— Defecte congenitale [sferocitoza ereditară, siclemia (hemoglobinopatia cu Hb.S)]
— Defecte dobândite (malarie, unele medicamente)
Reducerea ratei de formare a eritrocitelor
Anomalii în formarea hemoglobinei
Anomalii în funcţiile eritroblastului
(exemplu : proliferarea anormală a eritroblaştilor din măduva osoasă)
Reţinerea şi distrugerea hematiilor într-o splină mărită de volum
Creşterea volumului plasmatic (splenomegalie, sarcină)

PIERDEREA DE SÂNGE

Pierderea unei cantităţi de 500 ml sânge în decurs de câteva minute nu are efect asupra sistemului circulator. Se produce o scădere uşoară a presiunii venoase centrale, dar pulsul şi tensiunea arterială se menţin în limite normale.

O pierdere rapidă de 750 ml sânge cauzează o scădere brutală a presiunii venoase centrale, a debitului cardiac, a tensiunii arteriale alături de o vasoconstricţie periferică.

Pierderea acută de 1—2 litri de sânge determină modificări circulatorii importante. Pacienţii au tegumente reci şi umede, sunt anxioşi şi uneori îşi pot pierde starea de conştienţă.

Iniţial, după o hemoragie acută, nivelul hemoglobinei este normal deoarece o reducere brutală a volumului sanguin este corectată printr-o expansiune lentă a volumului plasmatic, în decurs de 36—72 ore. Aceasta duce la apariţia treptată a anemiei normocrome, normocitare, cu scăderea în continuare a valorilor hemoglobinei. Alte modificări care se pot observa în sânge după o hemoragie acută sunt menţionate în tabelul 2.3.

Tabelul 2.3

Alte modificări care se pot observa în sânge după o hemoragie acută

1. reticulocitoza (cu valoarea cea mai mare în a 7—10-a zi)
2. leucocitoza moderată cu neutrofilie şi o trombocitoză moderată care durează câteva zile
3. prezenţa de metamielocite şi de mielocite pe frotiul de sânge periferic
4. normoblaştii ar putea apărea în sângele periferic numai după o hemoragie severă

REDUCEREA DURATEI DE VIAŢĂ A HEMATIILOR ŞI SCĂDEREA PRODUCŢIEI DE ERITROBLAŞTI

Anemiile care apar ca urmare a reducerii duratei de viaţă a hematie sunt discutate în capitolul următor, capitolul 3. Bolile asociate cu o scădere a producţiei de eritroblaşti sunt prezentate în tabelul 2.4.

Tabelul 2.4

Cauze care reduc producţia de hematii

Deficienţa de substanţe esenţiale pentru eritropoieză
Fier, folaţi, vitamina B_{12}, proteine, vitamina C
Boli cronice
Boală cronică renală, infecţii, boală hepatică, boli de colagen
Infiltraţia măduvei
Carcinom, mielom, leucemie, limfom, mielofibroza, boala de depozitare a lipidelor (boala Gaucher), boala oaselor de marmură
Boli endocrine
Hipofuncţia tiroidei, a testicolelor, a glandei suprarenale sau a lobului anterior al glandei hipofize
Agenţi mielotoxici, anemia aplastică şi aplazia pură a seriei eritroblastice
Alte cauze:
Anemie megaloblastică independentă de vitamina B_{12} şi de folaţi, sindroamele Beta-talasemice, sindromul mielodisplazic (inclusiv anemia sideroblastică primară dobândită) anemia congenitală diseritropoietică, malaria

În insuficienţa renală cronică, anemia este în principal datorată reducerii producţiei de eritroproteină din cauza bolii renale şi efectului „inhibitor" al „toxinelor uremice" asupra măduvei osoase.

Clasificarea anemiilor constituie o problemă dificilă datorită complexității factorilor clinici, morfologici, etiopatogenici și de cinetică celulară.

Astăzi acceptăm existența următoarelor modalități de clasificare:

1. clasificarea clinică;
2. clasificarea morfologică;
3. clasificarea eritrokinetică;
4. clasificarea etiopatogenică.

Anamneza și examenul fizic, cu urmărirea celor mai importanți parametri (puls, TA, număr de respirații), completate cu testele de laborator, reprezintă în fapt o parcurgere „spontană" a clasificărilor anemiei (vezi figura 2.1).

În final, se poate ajunge la descoperirea cauzei generatoare de anemie, care va permite un tratament specific. Dacă urmărim acest plan de investigații, accesibil pentru orice medic, se poate aprecia că în 70% din cazuri, se obține un diagnostic etiopatogenic corect.

1. *Clasificarea clinică*

Anamneza repetată și minuțioasă, alături de un examen fizic complet și corect efectuat constituie punctul de plecare al clasificării clinice. Aceste date, permit încadrarea anemiei bolnavului într-o formă ușoară, medie sau severă dar confirmarea gradului de anemie se face numai în funcție de valorile hemoglobinei și hematocritului.

Anemie — ușoară: Hb = 11—8 g/dl, Ht = 39—30%
— medie: Hb = 8—6 g/dl, Ht = 30—22%
— severă: Hb = 6—2 g/dl, Ht = 22—10%.

Există cazuri excepționale când valoarea Hb este practic 0 la determinarea obișnuită (hemoliză brutală intravasculară), iar pacientul poate supraviețui 7 ore datorită oxigenului dizolvat în plasmă.

2. *Clasificarea morfologică*

O metodă utilă pentru clasificarea anemiilor se bazează pe examinarea frotiului de sânge periferic. Pe frotiu se descriu aspectele morfologice ale hematiei legate de dimensiunea acesteia și de încărcarea cu hemoglobină. Astfel, eritrocitele pot fi normocite, microcite sau macrocite; normocrome sau hipocrome.

Hematiile normocitare sunt hematii cu diametru normal; hematiile microcitare au un diametru mai mic de 7 u, iar cele macrocitare au o dimensiune mai mare de 7 u.

Normocromia desemnează o colorație normală a hematiilor, cu o zonă centrală palidă, ocupând o treime din diametrul celulei. Hipocromia definește o paloare a hematiilor cu o zonă centrală marcată („hematii goale").

Astăzi, pentru clasificarea morfologică a anemiilor se completează examinarea frotiului de sânge periferic cu determinarea volumului eritrocitar mediu (VEM).

Examen fizic

1. Clasificarea clinică a anemiei — ușoară / medie / severă

2. Clasificarea morfopatologică

3. Clasificarea eritrochinetică

Hemoglobină + hematocrit

Frotiu sînge periferic

Reticulocite + măduva osoasă

reticulocite ↓ reticulocite ↑

normocitară

macro-megaloblastică

microcitară hipocromă

eritropoieză ineficientă

eritropoieză eficientă

Anemie feriprivă

Fe

hemsintetaza

Hb

globina

talasemii

Protoporfirina

Anemie sideroblastică
- care răspunde la vit B_6
- refractară la vit. B_6

Anemia acută posthemoragică

Anemia hemolitică
- congenitală
- dobîndită

Anemia din bolile cronice

Anemia din insuficienta renală

Anemia aplastică

Infiltrarea măduvei

Deficit de Vit. B12 și/sau acid folic
- aport ↓
- absorbție ↓
- transport ↓
- consum ↑
- medicamente
- anomalii congenitale

INVESTIGAȚII – 4. Clasificare etiopatogenică

- Sideremie
- Eletroforeză Hb
- Protoporfirina liberă eritrocitară
- Măduva osoasă: sideroblaști inelari

- Reexaminarea frotiului de sînge periferic
- Bilirubinemia
- Electroforeza Hb
- Testul Coombs
  - direct
  - indirect
- Testul Ham
- G6-PD
- Retenția azotată
- Măduva osoasă (celule leucemice, metastaze)

- Frotiu de sînge
- Endoscopie digestivă
- Radioscopie gastro-intestinală
- Test Schilling
- Obligatoriu: măduva osoasă
- Proba terapeutică

Fig. 2.1 — Schemă de investigare a anemiilor.

Cele trei tipuri morfologice de anemii și cauzele care le pot genera sunt expuse în tabelul 2.5.

Totuși, în practică, indicii eritrocitari se folosesc numai în situațiile în care frotiul de sânge periferic nu este sugestiv, datorită unui polimorfism al populației de eritrocite. Valorile acestora sunt menționate în tabelul 2.6.

Tabelul 2.5

Clasificarea morfologică a unei anemii

Tipul anemiei	*Volumul mediu eritrocitar (VEM)*	*Cauzele*
Microcitară şi hipocromă, sau numai microcitară*	Mic	Deficienţa de fier, sindroamele talasemice, unele cauze ale anemiei din bolile cronice
Normocitară şi normocromă	Normal	Anemia post hemoragică acută, unele anemii din bolile cronice, anemii hemolitice, anemiile leucoeritroblastice
Macrocitară	Mare	Alcoolism, deficienţa de acid folic şi de vitamina B_{12}

* Pe frotiurile de sânge, hematiile microcitare nu sunt întotdeauna hipocrome

Tabelul 2.6

Valorile normale ale indicilor eritrocitari la adulţi

Indicii	*Valorile normale (limitele lor)*
Volumul mediu eritrocitar (VEM)*	82–92 fl
Hemoglobina corpusculară medie (HCM)	27–33 pg
Concentraţie medie de hemoglobină pe eritrocit (CHEM)	32–36 g/dl

* Volumul mediu eritrocitar poate avea o valoare mai mică (între 70 şi 74 fl), la vârsta de 1–8 ani, în absenţa unei deficienţe de fier

Alături de modificările legate de dimensiune şi culoare, se mai pot descrie pe frotiu anomalii de formă a hematiilor, cu unele aspecte particulare.

Anizocitoza şi poikilocitoza

Sunt termeni folosiţi pentru a caracteriza pe frotiu, hematiile cu formă şi diametru extrem de variate. Gradele de anizocitoză şi poikilocitoză depind de modificările existente la nivelul precursorilor seriei eritrocitare (normoblaşti).

Aceste anomalii nu sunt specifice pentru o anumită boală. Totuşi, există 3 condiţii clinice în care anizocitoza şi poikilocitoza marcată constituie elemente orientative de diagnostic : anemia microangiopatică, anemia Biermer şi mielofibroza cu metaplazie mieloidă.

Hematiile „în ţintă“

Constituie o varietate morfologică particulară a hematiilor în care se descriu două zone intens colorate :

— una la periferia eritrocitului

— cealaltă în centrul acesteia. Între aceste două zone colorate hematia apare palidă.

Hematiile cu acest aspect se observă în : sindroame talasemice, carenţe de fier, hemoglobinopatii de tip HbS, HbC, HbE, boli hepatocelulare, ictere colestatice, postsplenctomie şi în hiposplenism.

Sferocitele şi microsferocitele

În anumite tipuri de anemii hemolitice, o parte din hematii îşi pierd aspectul biconcav şi devin mai mult sau mai puţin sferice. Pe frotiurile de sânge, ele apar ca hematii intens colorate, care şi-au pierdut zona centrală palidă şi au un diametru mai mic decât hematia normală.

Sferocitele sunt observate clasic în sferocitoza ereditară dar şi în anemia hemolitică auto-imună cu anticorpi la cald. Acestea pot fi prezente de asemenea pe frotiu, când hematiile sunt distruse prin căldură (cum ar fi pacienţii cu arsuri) sau prin substanţe chimice.

Corpii Howell-Jolly

Corpii Howell-Jolly sunt corpusculi rotunzi, intraeritrocitari formaţi din material nuclear. Aceşti corpi Howell-Jolly se află în hematiile circulante, după splenectomie sau la pacienţii cu hiposplenism. În anemiile megaloblastice, în măduva osoasă se formează mulţi eritroblaşti cu corpi Howell-Jolly; de aceea în sîngele periferic al unui astfel de pacient poate să apară această anomalie morfologică.

De asemenea, corpii Howell-Jolly sunt prezenţi în unele hematii tinere care părăsesc rapid măduva osoasă. Ei sunt îndepărtaţi de către sistemul monocit-marcofag, probabil la primul pasaj prin microcirculaţia splenică.

În consecinţă, la persoanele normale cu o splină funcţională aceste hematii cu corpusculi Howell-Jolly nu sunt prezente.

3. *Clasificarea eritrokinetică*

Clasificarea eritrokinetică se bazează pe numărul de reticulocite şi pe aspectul seriei eritroblastice din măduva osoasă.

Se consideră că numărul de reticulocite reprezintă indicatorul cel mai fidel al turn-over-ului eritrocitar. Normal, reticulocitele reprezintă 0,5—1 % la numărătoarea obişnuită. Dacă acest număr este crescut, eritropoieza este eficientă şi „regenerativă" şi poate compensa parţial sau total distrugerea sau pierderea hematiilor.

Dacă numărul de reticulocite este scăzut, eritropoieza este considerată ineficientă, fie prin distrucţia intramedulară a seriei roşii (anemie Biermer) fie prin dislocarea ei (leucemie acută).

Reţinem că, în cazul numărului crescut de reticulocite este obligatorie raportarea acestuia la valoarea Hb. Cu cât este mai mică valoarea Hb, cu atât numărul de reticulocite trebuie să fie mai mare. Dacă nu se realizează această concordanţă este vorba de o eritropoieză ineficientă.

Pentru completarea datelor de eritrokinetică, într-un număr de cazuri, se apelează la marcarea eritrocitelor cu Fe radioactiv şi urmărirea turn-over-ului celular.

4. *Clasificarea etiopatogenică*

Reprezintă momentul esenţial în etapele de diagnostic. Cu ajutorul mijloacelor paraclinice se pot stabili cauzele şi mecanismele de producere ale anemiei, descrise anterior.

De reținut că frotiul are un rol deosebit de important în stabilirea diagnosticului; acesta poate fi repetat, păstrat și reexaminat de un hematolog cu experiență.

POLICITEMIA

Termenul de policitemie este de obicei folosit pentru a desemna o valoare a hematocritului mai mare de 52% la bărbați și de 47% la femei. Creșterea hematocritului este asociată cu o creștere a valorilor hemoglobinei și a numărului total de eritrocite.

Policitemia poate apare fie prin creșterea volumului total de hematii în circulație (policitemie adevărată), fie prin scăderea volumului plasmatic (policitemie relativă sau aparentă). Din acest motiv, măsurarea masei totale de eritrocite, prin marcarea cu ^{51}Cr sau ^{99m}Tc și a volumului plasmatic utilizând albumină plasmatică marcată cu ^{125}I, este adesea necesară pentru investigarea pacienților.

Masa totală eritrocitară este exprimată ca un procent din valoarea standard, raportată la vârstă și greutate.

Un pacient este considerat a avea o policitemie adevărată când masa totală eritrocitară depășește cu 30% valoarea normală, calculată pentru femei și cu 25% valoarea normală pentru bărbați.

Valoarea absolută a masei totale eritrocitare este de 35 ml/kilocorp pentru femei și 37 ml/kilocorp pentru bărbați. Bolile asociate cu policitemie adevărată sau aparentă sunt prezentate în tabelul 2.7.

Tabelul 2.7

Cauzele policitemiei

Policitemie adevărată	*Policitemie aparentă (policitemie relativă)*
Primară Policitemia vera rubra Eritrocitoza idiopatică *Secundară* • Datorită unei hipoxii tisulare generalizate, care stimulează producția de eritropoietină — Altitudine mare — Boli cardiace cianogene — Boli pulmonare hipoxice — Hipoventilație alveolară — Datorită unei obezități excesive — Fumatul excesiv (formarea de carboxihemoglobină) — Hemoglobine anormale cu afinitate crescută pentru oxigen (hemoglobinopatia Chesapeake) • Datorită unei secreții excesive de eritropoetină — Boli renale (carcinom, chiste renale, hidronefroza, transplant renal) — Carcinom hepato-celular, hemangioblastom cerebral, fibromiomatoza masivă uterină	*Deshidratare* Vărsături Diaree Arsuri Aport redus de lichide *Policitemia de stress* (mai este denumită policitemia Gaisböck)

O cauză importantă este policitemia vera, boală neoplazică ce face parte din sindromul mieloproliferativ. În policitemiile secundare, mecanismul patogenic este reprezentat de o secreție inadecvată de eritropoietină care se datorează fie unui sindrom paraneoplazic, fie producției excesive la nivelul unui rinichi hipoxic sau supus unei compresii. Compresiunea renală poate fi realizată de chistele renale sau de alte tumori. Ocazional poate fi discutată posibilitatea unei producții crescute de eritropoietină în absența unei hipoxii generalizate, datorită afectării fluxului renal, cu o hipoxie renală selectivă.

Având în vedere numeroasele cauze ale policitemiei secundare menționate în tabelul 2.7, este evident că diagnosticul de policitemie adevărată necesită un număr de investigații suplimentare, cum ar fi : măsurarea saturației în oxigen a sângelui arterial, electroforeza hemoglobinei (2/3 din Hb anormale au afinitate crescută pentru oxigen), determinarea curbei de disociere a Hb, pielografia și măsurarea nivelului seric al eritropoietinei.

Policitemia cronică aparentă (policitemie de stress) este o condiție de etiologie necunoscută care apare, de obicei, la indivizii hipertensivi, obezi, de vârstă medie și la cei cu tendință la anxietate.

Policitemia, indiferent de cauza care a produs-o este însoțită de o creștere a vâscozității sanguine, realizând tabloul clinic al sindromului de hipervâscozitate. Principalele simptome sunt atribuite reducerii fluxului sanguin la nivelul cordului, sistemului nervos central și membrelor.

În policitemia vera există o mare incidență a episoadelor vaso-oclusive care sunt explicate atât prin numărul crescut de hematii cât și prin trombocitoza asociată.

Riscul accidentelor vaso-oclusive în policitemia secundară nu a fost evaluat, dar existența lor este posibilă într-un procent mai redus. Astfel, la pacienții cu policitemie secundară bolilor cianogene, de cord și în condițiile existenței unei Hb anormale cu afinitate crescută pentru oxigen au fost descrise episoade trombotice intermitente.

De asemenea, pacienții cu policitemie de stress sunt predispuși la accidente trombotice coronariene și cerebrovasculare a căror patogenie este însă insuficient explicată de valoarea crescută a hematocritului.

În timp ce rolul sângerărilor controlate este evident pentru tratamentul policitemiei vera, în policitemia secundară și cea de stress constituie o problemă discutabilă.

Unii medici — prudent — prescriu flebotomia numai la pacienții cu manifestări evidente ale sindromului de hipervâscozitate. În cazul policitemiei secundare, când se indică sângerarea pentru insuficiență coronariană sau cerebro-vasculară hematocritul nu trebuie să scadă sub valoarea de 50—52% deoarece, în aceste cazuri, policitemia apare ca un element compensator al biopsiei tisulare.

În policitemia secundară bolilor pulmonare hipoxice, flebotomia poate îmbunătăți performanța cardiacă și fluxul cerebral.

Capitolul 3

ANEMIILE HIPOCROME

Definiţie şi clasificare

Anemiile asociate cu o concentraţie eritrocitară medie în hemoglobina (CHEM) scăzută sunt denumite hipocrome. Când volumul eritrocitar mediu este de asemenea redus, anemia este considerată hipocromia microcitară.

Anemiile hipocrome, a căror principală caracteristică este reprezentată de o sinteză deficitară a hemoglobinei, pot fi clasificate în trei categorii în funcţie de tipul componentei afectate (vezi tabelul 3.1).

Tabelul 3.1

Clasificarea anemiilor hipocrome

1. Tulburări în metabolismul fierului
   Anemia prin deficienţa de fier
   Anemia din bolile cronice
2. Tulburări în sinteza porfirinelor şi a hemului
   Anemii sideroblastice
3. Tulburări în sinteza globinei
   Talasemii
   Hemoglobinopatii caracterizate prin hemoglobine instabile

Tulburări în metabolismul fierului. Anemii prin deficienţă de fier

DISTRIBUŢIA FIERULUI ÎN ORGANISM

Compuşii esenţiali care conţin fier sunt larg răspândiţi în plasmă şi în toate celulele. Deoarece forma ionizată este toxică, fierul este întotdeauna înglobat în gruparea hem a unor hemoproteine (hemoglobina, mioglobina, citocromi) sau legat de o proteină (transferina, feritina şi hemosiderina).

Cantitatea totală de fier din organism este în medie 4 g, cu variații în funcție de sex : 50—55 mg/kilocorp la bărbați și 35—40 mg/kilocorp la femeie. Distribuția fierului în organismul unui adult este ilustrată în tabelul 3.2.

Tabelul 3.2

Distribuția fierului în organismul unui adult

Compusul	*Conținutul în fier (mg)*		*% din fierul total*	
	Bărbat (70 kg)	Femeie (50 kg)	Bărbat	Femeie
Hemoglobina	2 670	1 500	69,6	73,1
Mioglobina	350	220	9,1	10,7
Enzime (catalaza, citocrom C)	8	7	0,2	0,3
Transferina	6	5	0,2	0,2
Feritina-hemosiderina	800	320	20,9	15,7
Total	3 834	2 052	100,0	100,0

Cea mai mare parte a fierului din organism este conținută în hemoglobina din hematii. Cantități mai mici de fier se găsesc în mioglobina din fibrele musculare, și în enzimele respiratorii ale tuturor celulelor. Doar un procent infim se găsește în plasmă, legat de transferină. Restul fierului este stocat în macrofagele din splină, măduva osoasă și ficat (în ficat fierul se depune atât în celulele Kupffer cât și în hepatocite). Depozitele de fier pot varia între 0—1 g sau mai mult. Există două forme de stocare a fierului : feritina și hemosiderina. Feritina este formată dintr-un înveliș proteic și un miez care poate conține până la 4 500 atomi de fier. Hemosiderina este compusă din agregate moleculare de feritină, care și-au pierdut parțial învelișul proteic. Feritina este solubilă în apă și nu poate fi vizualizată pe secțiunile histologice obișnuite, fiind îndepărtată în cursul preparării. Pe de altă parte, hemosiderina insolubilă este evidențiată sub forma unor granule brun-gălbui pe preparatele necolorate și sub forma unor granule albastre în interiorul macrofagelor, când se folosesc colorații de tip Perls, cu albastru de Prusia. Când depozitele totale se modifică, cele două forme cresc sau se reduc împreună.

DINAMICA FIERULUI ÎN ORGANISM (ferokinetica)

Fierul circulă continuu în plasmă legat de o proteină denumită transferină sau siderofilină. Marea majoritate a fierului circulant provine din distrucția zilnică a aproximativ 20 ml de hematii, care eliberează astfel 20 mg de fier. Restul fierului plasmatic derivă din formele de depozit și din cantitatea absorbită intestinal (vezi figura 3.1). Fierul din plasmă este rapid îndepărtat, fiind preluat în special de țesutul eritropoietic din măduva osoasă, dar și de alte celule cu turn-over crescut. De asemenea, o parte din fier va fi dirijată spre locurile de depozit. Timpul de înjumătățire a fierului plasmatic este de aproximativ 100 de minute.

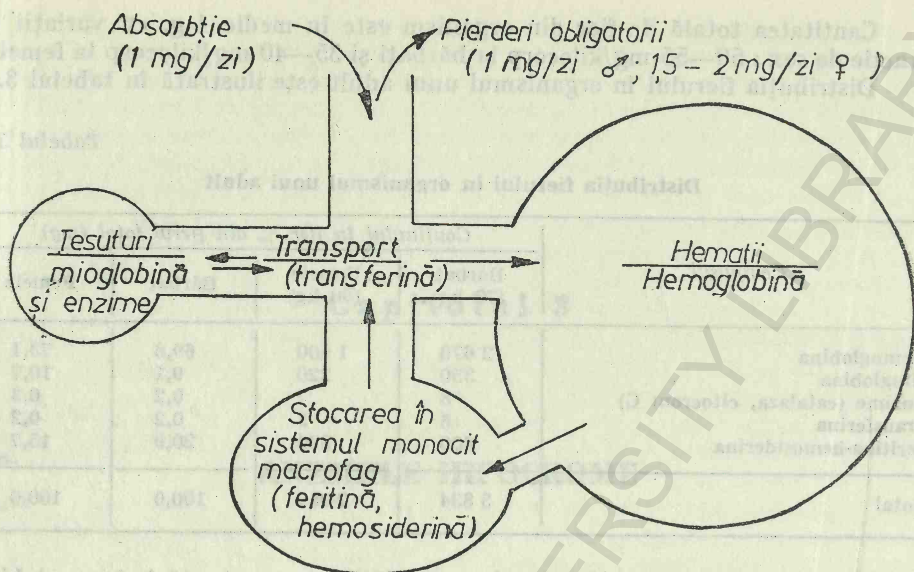


Fig. 3.1 — Dinamica fierului în organism.

ABSORBȚIA FIERULUI

O dietă zilnică, obișnuită, conține în medie 10—20 mg de fier. Doar 5—10% din fierul alimentar (cca 1 mg) este absorbit intestinal și utilizat de organism pentru a contrabalansa pierderile zilnice. Cantitatea de fier absorbită poate însă să crească la valori de 5 ori mai mari decât cele normale, în situațiile în care depozitele de fier sunt epuizate sau eritropoieza este accelerată. În caz de hemosideroză sau de hipoplazie a seriei roșii absorbția intestinală este diminuată. Astfel, balanța fierului este menținută prin procesul de absorbție intestinală („bariera intestinală“), care are la bază un mecanism încă neelucidat.

Fierul este absorbit în jumătatea superioară a intestinului subțire.

În alimente, fierul se găsește în special sub forma organică (conținut în gruparea hem din hemoglobină, mioglobina și din alte hemoproteine din alimentele de origine animală), dar posibil și sub forma anorganică de săruri. Fierul sub formă de hem se absoarbe cel mai bine, fiind preluat de celula epitelială intestinală, la nivelul căreia este desfăcut de inelul de porfirină. Disponibilitatea pentru absorbție a fierului anorganic este mult mai mică și depinde de starea de oxidare și de solubilitate a fierului, precum și de substanțele chelatoare din alimente. Înainte de a fi absorbit fierul feric (Fe^{3+}) este redus în fier feros (Fe^{2+}). Acidul ascorbic stimulează absorbția deoarece, pe de o parte este un agent reducător, iar pe de altă parte formează un complex molecular cu fierul, care este rapid absorbit. Citrații cresc solubilitatea fierului anorganic, facilitând absorbția. Fitații și alte substanțe conținute în cereale formează complexe insolubile cu fierul, împiedicându-i absorbția.

A fost stabilit că incidenţa atrofiei gastrice şi a aclorhidriei este mai mare la pacienţii cu anemie feriprivă decât la indivizii sănătoşi, dar asocierea modificărilor gastrice cu deficienţa de fier este încă controversată. Probabil că atrofia gastrică constituie un eveniment primar, iar aclorhidria consecutivă este un factor etiologic în apariţia carenţei de fier. În cele mai multe cazuri, se menţine atrofia gastrică după un tratament cu fier. Pacienţii trataţi cu cimetidină (inhibitor al secreţiei gastrice) sau cei gastrectomizaţi prezintă o absorbţie deficitară a fierului.

PIERDERILE DE FIER

Nu există un mecanism specific de excreţie a fierului. Totuşi, există zilnic o pierdere inevitabilă de fier ca rezultat al exfolierii continue a celulelor epiteliale de la nivelul tractului gastrointestinal şi urinar precum şi al pielii, celule ale căror enzime conţin fier. La adult, această pierdere este estimată la 0,6—1 mg/zi. La femei, există o pierdere în plus de fier în perioada menstruală, în cursul naşterii şi al lactaţiei.

STADIILE DEFICIENŢEI DE FIER

În stadiile iniţiale ale deficienţei de fier nu există semne de anemie, iar concentraţia plasmatică a fierului este menţinută în limite normale, prin spolierea progresivă a depozitelor. Sideremia începe să scadă în momentul dispariţiei complete a depozitelor de fier, stadiu denumit sideropenie fără anemie, deoarece valoarea hemoglobinei nu este încă modificată. Dacă deficienţa se accentuează, fierul nu va mai fi într-o cantitate suficientă pentru a menţine masa de eritrocite, cu apariţia consecutivă a anemiei feriprive (vezi tabelul 3.3).

Tabelul 3.3

Stadiile deficienţei de fier

Stadiul	*Depozitele de fier*	*Fierul plasmatic*	*Anemia*	*Hipocromia Microcitoza*	*Observaţii*
Normal	Normale	Normal	Absentă	Absente	—
Deficienţa pre-latentă	Reduse	Normal	Absentă	Absente	Creşte absorbţia fierului
Deficienţa latentă	Absente	Redus	Absentă	Absente	Creşte PLE*
Anemie feriprivă în stadiu iniţial	Absente	Redus	Uşoară-medie	Prezente în unele eritrocite ; indici normali	
Anemie feriprivă în stadiu avansat	Absente	Redus	Severă	Prezente 100% VEM scăzut CHEM scăzută	Modificări epiteliale

* PLE = protoporfirina liberă eritrocitară

INCIDENŢA DEFICITULUI DE FIER

Deficienţa de fier constituie cea mai frecventă stare de denutriţie din orice regiune a globului.

Incidenţa anemiei feriprive cunoaşte cele mai mari valori la nou-născuţi, indiferent de sex şi la femeile gravide.

Deficienţa de fier este frecventă între 6 luni şi 5 ani, cu un vârf de incidenţă la 12 luni. După vârsta de 3 ani este mai puţin frecventă, dar reprezintă încă o problemă de sănătate.

Carenţa de fier a fost întotdeauna mai mare la femei, decât la bărbaţi, în special în perioada fertilă. Studiile pe grupe mari de populaţie au demonstrat că aproximativ 10% din femei au depozite de fier reduse şi tot 10% prezintă anemie feriprivă. La bărbaţi, incidenţa deficienţei de fier a fost găsită mult mai mică : 4,5% prezintă stare sideropenică şi numai 1,5% au anemie feriprivă.

CAUZELE DEFICIENŢEI DE FIER

Deficienţa de fier apare ca o manifestare a unei balanţe negative a fierului, determinate printr-unul sau mai mulţi factori : dieta inadecvată, malabsorbţie, pierderi de sânge, sarcini repetate (vezi tabelul 3.4 şi figura 3.2).

Tabelul 3.4

Cauzele deficienţei de fier

— Depozite de fier reduse la naştere (prematuritate, sarcini repetate)
— Alimentaţie inadecvată (alimentaţia naturală sau artificială a sugarului fără suplimentare cu fier, dieta vegetariană, lipsa mijloacelor materiale de procurare a hranei)
— Nevoi crescute de fier (sarcina şi lactaţia)
— Malabsorbţie : aclorhidrie, gastrectomie, boala celiacă
— Hemoragii cronice :
  a) uterine : menoragii, metroragii
  b) gastro-intestinale : hernie hiatală, varice esofagiene, ulceraţii peptice, carcinom gastric, diverticul Meckel, colita ulceroasă, diverticuloza colonică, carcinom de colon sau de rect, hemoroizi, telangiectazia ereditară, infestare cu paraziţi
  c) hematurie recidivantă
— Hemoliza intravasculară cronică cu hemoglobinurie şi hemosiderinurie.

La nou-născuţi există doi factori predispozanţi pentru deficienţa de fier : depozitele reduse ale mamei şi alimentaţia inadecvată. Deoarece jumătate din depozitele de fier ale fătului se formează în ultima lună de sarcină, prematuritatea constituie o cauză importantă a carenţei de fier. Laptele matern are o concentraţie scăzută de fier, de aceea este necesară introducerea în alimentaţie, în primul an de viaţă, a unor preparate speciale cu fier (ideal) sau administrarea de fier sub forma de sirop, ca medicament. Deficienţa de fier este o complicaţie frecventă a gastrectomiei. La aceşti pacienţi, cauza principală a anemiei feriprive este tranzitul intestinal accelerat (sindromul „dumping" al gastrectomizaţilor), cu scăderea disponibilităţii pentru absorbţie a fierului şi mai puţin aclorhidria consecutivă gastrectomiei.

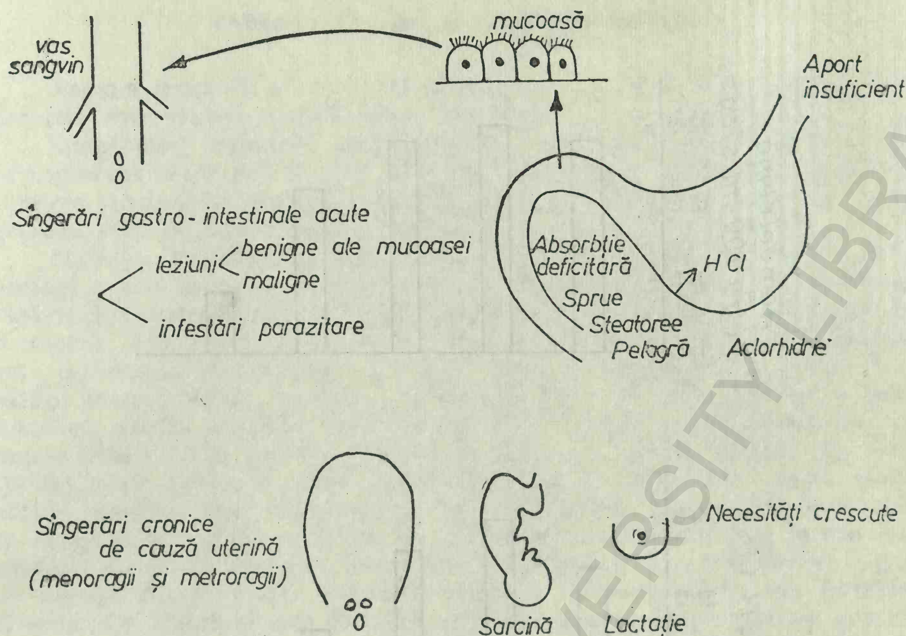


Fig. 3.2 — Cauzele deficienței de fier.

În cazul pierderilor de fier la femei, pe primul loc se situează sângerările uterine. Măsurarea pierderii de sânge în cursul menstruației arată că la unele femei este suficient de mare pentru a reduce depozitele de fier. A fost studiat un lot de femei, la care s-a constatat o pierdere medie de 34 ml de sânge pentru fiecare menstruație. Urmărind figura 3.3 se poate observa că grupul de femei care pierde mai mult de 60 ml la fiecare menstră prezintă o reducere a valorii hemoglobinei, a CHEM și a sideremiei, în comparație cu grupul celor care pierd cantități mai mici.

În timpul sarcinii, creșterea volumului plasmatic depășește pe cea a masei eritrocitare, cu hemodiluție consecutivă și scăderea valorii hemoglobinei (10—12 g/dl). Creșterea masei eritrocitare necesită un aport de 200—500 mg de fier, în parte contrabalansat prin scăderea excreției datorită amenoreei. Cantitatea totală de fier necesară mamei în cursul fiecărei sarcini este mare, de ordinul a 500—700 mg. Fătul necesită aproximativ 250 mg, iar restul pierdut prin placentă și prin hemoragie la naștere. De aceea, femeia însărcinată are nevoie zilnic de 2—3 mg de fier. Necesarul este mult mai mare decât poate fi obținut printr-o dietă obișnuită, de aceea se impune administrarea suplimentară de fier.

La bărbați, sângerarea gastro-intestinală este cu certitudine cea mai frecventă cauză a deficienței de fier. Deși orice leziune hemoragică a tractului gastro-intestinal poate determina o anemie feriprivă, sângerările cronice oculte predomină. Spre exemplu, cancerul de cec este clinic asimptomatic, până în momentul apariției anemiei feriprive.

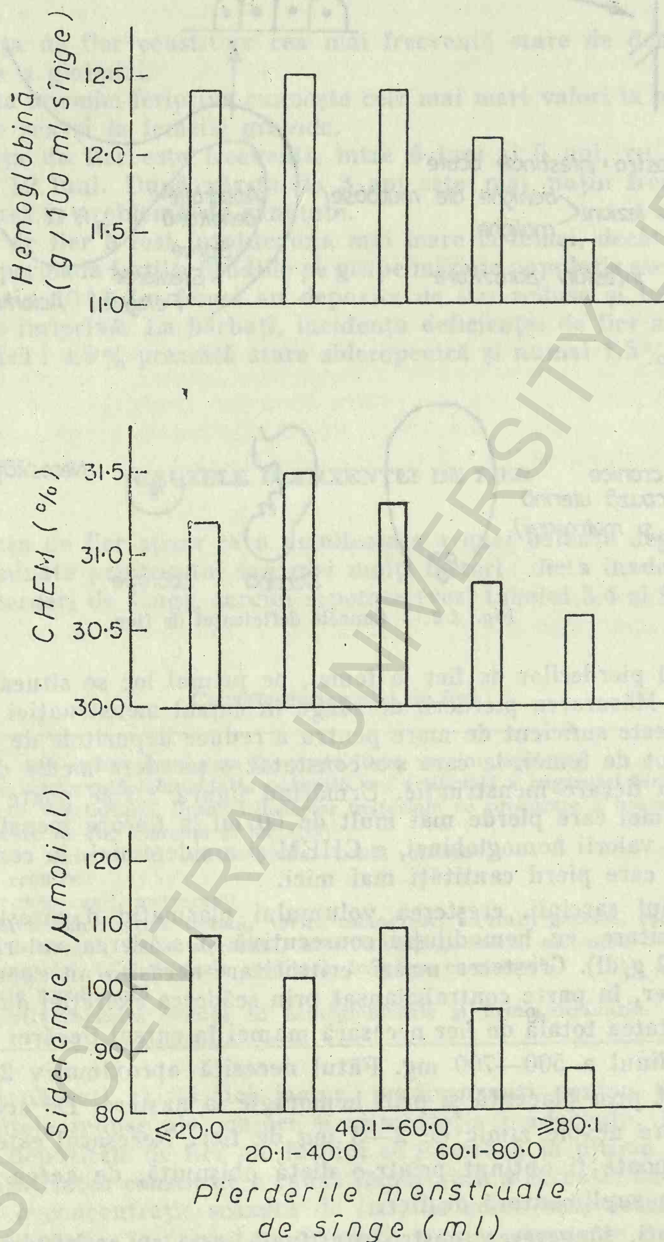


Fig. 3.3 — Valorile medii ale hemoglobinei, concentrației eritrocitare medii în hemoglobină (CHEM) și sideremiei în funcție de pierderile menstruale de sânge.

TABLOUL CLINIC AL ANEMIEI FERIPRIVE

Anemia feriprivă se dezvoltă insidios și este tolerată bine de pacienți, datorită intervenției mecanismelor adaptative (vezi capitolul 2).

Simptomele tributare anemiei sunt de obicei evidente, numai când hemoglobina scade sub 8 g/dl. Oboseala, iritabilitatea, palpitațiile, dispneea, cefaleea și amețelile sunt simptome întâlnite în orice tip de anemie și nu sugerează prin ele însele deficiența de fier.

Disfagia, localizată postcricoidian (la joncțiunea dintre hipofaringe și esofag) a fost asociată de mult timp cu anemia feriprivă. Aproximativ jumătate din pacienții care au o disfagie severă în momentul internării prezintă o anemie hipocromă cu nivele foarte joase ale sideremiei. Acest simptom este consecința modificărilor epiteliale datorate sideropeniei. Leziunile cavității bucale includ : stomatita angulară (ulcerații și ragade la comisura buzelor), atrofia papilelor linguale cu variate grade de glosită (limba roșie depapilată). Ozena (atrofia cronică a mucoasei nazale însoțită de cruste fetide) poate apare în unele cazuri. La pacienții cu anemie severă modificările unghiilor sunt caracteristice : unghii friabile, plate, fără luciu, până la aspectul de unghii în formă de „linguriță" cu concavitatea în sus (kilonichie). Asocierea disfagiei, stomatitei angulare și a modificărilor linguale cu anemia feriprivă este denumită sindrom Patterson-Kelly sau Plummer-Vinson. Un simptom mai deosebit este reprezentat de pervertirea gustului, cu ingestia unor substanțe neobișnuite (practică denumită pica). Pacienții prezintă ingestie compulsivă de pământ (geofagie), gheața (pagofagie), creta etc.

Un semn care trebuie reținut este splenomegalia, prezentă în 10% din cazurile de anemie feriprivă cronică severă. Explicația constă în activarea focarelor de hematopoieză extramedulară din splină, în condiții de hipoxie marcată și de lungă durată.

TESTELE DE LABORATOR ÎN ANEMIA FERIPRIVĂ

Pe frotiul de sânge periferic se constată modificări în raport cu gradul deficienței de fier. Pacienții cu anemie moderată au în stadiul inițial indici eritrocitari normali, dar apare anizocitoza. Ulterior, hematiile devin mai mici, scade VEM, car este însoțit și de scăderea concentrației de hemoglobină (CHEM).

În general, la examinarea frotiului de sânge periferic se constată hematii palide, hipocrome, cu un diametru redus (microcite) sau cu o mare variație în dimensiuni (anizocitoza) și în formă (poikilocitoza). O parte din hematii pot avea aspectul de hematii „în țintă" sau pot fi goale, alungite, denumite în acest caz anulocite.

Hemoglobina are o valoare scăzută în funcție de gradul anemiei. Rezistența osmotică a eritrocitelor este de obicei crescută. Numărul absolut de reticulocite este normal, la fel și numărul de leucocite, dar în stadii avansate pot să scadă. Trombocitele sunt crescute în anemiile prin pierdere de sânge, dar după o evoluție îndelungată este posibilă apariția unei trombopenii moderate.

Examinarea măduvei osoase nu este în general utilă în diagnosticul anemiei feriprive. Când este efectuată se constată o hiperplazie a seriei roșii eritrocitare. Eritroblaștii feriprivi sunt grupați în insule de 5—10 elemente și prezintă o citoplasmă caracteristică, foarte densă, cu multe prelungiri, realizând aspectul de eritroblaști cu „franjuri". Când se folosește colorația cu albastru de Prusia (metoda Perls), se observă absența granulelor de fier din macrofagele măduvei.

Concentrația plasmatică a fierului este de obicei scăzută sub 50 ug/dl (valori normale : 80—120 ug/dl). Transferina plasmatică este cuantificată în funcție de cantitatea de atomi de fier pe care o poate lega, determinându-se în mod curent capacitatea totală de legare a fierului. Capacitatea totală de legare a fierului (total iron-binding capacity — TIBC) este crescută în anemiile feriprive (valori normale 250—400 ug/dl) și constituie o metodă utilă de diagnostic. Erori posibile pot apare la femeile care folosesc anticoncepționale orale, la care TIBC este crescută. Saturația transferinei (raportul dintre valoarea sideremiei și TIBC, exprimat în procente) este un indicator fidel al carenței de fier, situație în care scade sub 15%.

Cantități mici de feritină circulă în plasmă, unde pot fi detectate printr-un test radioimunologic (RIA). Originea și rolul feritinei serice sunt necunoscute, dar s-a constatat că nivelul plasmatic se corelează direct cu depozitele de fier din organism. Valorile normale sunt cuprinse între 12 și 325 ng/ml. La persoanele cu deficiență de fier concentrația feritinei scade sub 10 ng/ml. Deși acest test este mai dificil de efectuat decât determinarea sideremiei sau a TIBC, are o valoare mare în diferențierea anemiei feriprive de anemia din bolile cronice, unde feritina este crescută.

Ultima reacție enzimatică în biosinteza hemului necesită atât fier cât și protoporfirină. În deficiența de fier se va acumula în eritrocite protoporfirina în exces, care va fi reținută și în hematiile circulante. Din acest motiv protoporfirina liberă eritrocitară (PLE) este crescută de aproximativ 5 ori față de normal (30—80 ug/dl de hematii).

Unii pacienți cu anemie feriprivă nu răspund în mod adecvat la tratamentul oral cu fier. La aceștia, este necesar să se măsoare absorbția intestinală, administrându-se o cantitate mică de fier radioactiv cu determinarea ulterioară a radioactivității în materiile fecale. Cantitatea absorbită reprezintă diferența între ingestie și excreție și normal variază între 5 și 30%. În deficiența de fier, cantitatea absorbită trebuie să depășească 50%. Pacienții cu anemie feriprivă care nu au absorbție corespunzător crescută (măsurată prin tehnica radioactivă) suferă probabil de malabsorbție intestinală.

TRATAMENTUL ANEMIEI FERIPRIVE

Metoda terapeutică cea mai sigură și mai mult utilizată constă în administrarea orală a unor preparate de săruri feroase (clorură, sulfat, gluconat, glutamat, succinat, fumarat). Pentru fiecare preparat este necesară cunoașterea cantității de fier elemental (spre exemplu, o tabletă de Glubifer conține 23 mg fier, iar o tabletă de sulfat feros anhidru 60 mg). Doza zilnică de fier este în medie 100 mg, dar în formele severe de anemie pot fi necesare 150—200 mg.

Tratamentul într-o anemie feriprivă își propune să aducă la valori normale concentrația de hemoglobină, dar în același timp să refacă și depozitele de fier din toate organele.

Când dozele de fier sunt corect administrate se produce o ameliorare rapidă a asteniei și dispneei, înainte ca răspunsul hematologic să fie detectat. Criza reticulocitară apare de obicei după zece zile de tratament. Valoarea reticulocitozei și rata de regenerare a hemoglobinei sunt proporționale cu severitatea anemiei. Astfel, în formele ușoare nu ne putem aștepta la o creștere importantă a reticulocitelor. La două săptămâni după începerea tratamentului hemoglobina crește cu 2 g/dl, iar după două luni anemia dispare. Pentru refacerea depozitelor de fier este necesară administrarea în continuare a tratamentului pe o perioadă de 4—6 luni, sub controlul feritinei serice.

Dacă după administrarea preparatelor cu fier concentrația hemoglobinei nu crește corespunzător, trebuie să avem în vedere următoarele aspecte:

1) Pacientul nu are încredere în prescripția medicală și nu ia medicamentul. Aproximativ 1/3 din pacienți încep tratamentul oral, dar pentru că nu remarcă o îmbunătățire a stării lor generale, îl abandonează după câteva zile. Reacțiile adverse pot constitui de asemenea motive de întrerupere a tratamentului: arsuri și dureri epigastrice, constipație. Dacă un bolnav nu poate tolera un produs (spre exemplu sulfatul feros), acesta poate fi înlocuit cu un alt compus feros (gluconat).

2) Pacientul are un sindrom de malabsorbție.

3) Există o hemoragie ocultă care nu a fost luată în considerare și care contrabalansează efectele benefice ale tratamentului.

4) Diagnosticul inițial nu a fost corect, fiind vorba de fapt de o deficiență de acid folic sau de vitamina B_{12}.

Pacienții cu sindrom de malabsorbție și cei care nu pot tolera nici un preparat oral, vor primi fier pe cale parenterală. Se folosesc complexe coloidale neionizate (care nu precipită proteinele) cum ar fi fier dextranul (imferon) sau fier sorbitolul (jectofer) administrate zilnic, în injecții intramusculare profunde, timp de 10 zile. Doza necesară se calculează în funcție de valoarea hemoglobinei. De exemplu, un pacient cu o hemoglobină de 7 g/dl are un volum de hematii de 1 000 ml (jumătate din valoarea normală). Pentru refacerea volumului eritrocitar trebuie administrată o cantitate de 1 000 mg de fier (1 ml de hematii conține 1 mg de fier) și în continuare, pentru refacerea depozitelor sunt necesare încă 1 000 mg.

Preparatele pentru administrarea intramusculară conțin fier legat de carbohidrați. Complexul fier carbohidrat nu se ionizează și de aceea este relativ puțin toxic. Complexele ajung în circulație și sunt îndepărtate și degradate lent de către macrofage. Fierul liber este eliberat extravascular și astfel poate fi captat de celule. Nivelul de creștere a concentrației hemoglobinei este mult mai scăzut decât în cazul preparatelor orale, de aceea fierul parenteral nu trebuie administrat în scopul obținerii unui răspuns rapid.

Cantitatea totală de fier necesară pentru tratament poate fi administrată și sub forma de fier dextran intravenos, diluat într-un volum de substanță salină și perfuzat timp de 8—10 ore.

Preparatele injectabile de fier trebuie folosite cu multă prudență, din cauza riscului de reacții anafilactice severe, care deși sunt rare, pot fi mortale. În cazul administrării intramusculare poate să apară o adenopatie inghinală reactivă.

S-a arătat că în timpul sarcinii depozitele de fier sunt absente sau mult reduse, dar există controverse dacă trebuie administrate preparate orale de fier în ultimul trimestru de sarcină la toate gravidele sau numai la acelea cu o hemoglobină mai mică de 11 g/dl. Argumentul principal împotriva administrării este acela că această prescripție poate masca o anemie prin deficiența de acid folic, care, nerecunoscută la timp, poate să aibă o evoluție mai severă. Administrarea parenterală de fier, la interval de 2 zile, pe o perioadă de maximum 10 zile, este indicată la gravidele în ultimul trimestru care au o valoare a hemoglobinei de 7—8 g/dl sau la cele care din motive de sănătate a fătului, trebuie să suporte o operație cezariană imediată.

Anemia din bolile cronice

O anemie moderată însoțește frecvent infecțiile cronice (tuberculoza, osteomielita, abcesul pulmonar, endocardita bacteriană subacută, pielonefrita), bolile inflamatorii (poliartrita reumatoidă, vasculite, LES, boala Crohn) și neoplaziile.

Datele caracteristice sunt următoarele :

1) O anemie moderată, cu hematii obișnuit normocrome, normocitare, dar care pot fi și hipocrome, microcitare.

2) O concentrație redusă a fierului seric, cu o capacitate de legare a fierului normală sau redusă, cu o saturare a transferinei micșorată, cu o cantitate normală sau crescută a feritinei serice. Specifice pentru această formă de anemie sunt depozitele de fier crescute.

Anemia apare în primele două luni de boală și se stabilizează apoi la nivele aproape constante.

Obligatoriu, anemia din bolile cronice trebuie diferențiată de celelalte forme de anemii hipocrome (vezi tabelul 3.5).

Tabelul 3.5

Diagnosticul diferențial al unei anemii hipocrome

Testul	*Anemia feriprivă*	*Talasemia*	*Anemia din bolile cronice*	*Anemia sideroblastică*
Sideremia	Scăzută	Normală	Scăzută	Crescută
TIBC	Crescută	Normală	Scăzută	Normală
Feritina serică	Scăzută	Normală	Crescută	Crescută
PLE	Crescută	Normală	Crescută	Normală sau Crescută
HbA_2	Scăzută	Crescută	Normală	Scăzută

Cauzele anemiei din bolile cronice nu sunt foarte bine cunoscute, dar au fost implicați următorii factori:

1) Sechestrarea fierului în macrofage, cu împiedicarea eliberării sale în procesul de formare a hemoglobinei.

2) Lipsa de răspuns medular datorită scăderii eritropoietinei (în condiții de hipoxie bolnavii își corectează puțin anemia).

3) O reducere moderată a duratei de viață a hematiilor, datorită unor factori extracorpusculari.

4) O inhibiție a celulei precursoare eritroide, în procesul de proliferare și maturare, datorită unui factor seric sau a unui produs al macrofagelor din măduva osoasă (spre exemplu în poliartrita reumatoidă).

Corecția anemiei depinde de succesul terapeutic al bolii de bază. Se poate administra eritropoietina.

Anemiile sideroblastice

Anemiile sideroblastice sunt un grup heterogen de boli, asociate cu variate defecte în biosinteza profirinelor, care conduc la diminuarea producerii hemului și la creșterea captării celulare a fierului.

Anemiile sideroblastice se caracterizează prin prezența în măduva osoasă a unui precursor eritroid anormal, denumit sideroblast inelar. Sideroblaștii inelari sunt normoblaști, care prezintă perinuclear un inel gros de granule cu fier, evidențiate cu albastru de Prusia. Studiile de ultrastructură au arătat că aceste granule perinucleare sunt alcătuite din mitocondrii, între cristalele cărora este depozitat fier.

Anomaliile în sinteza porfirinelor sunt însoțite de creșterea depozitelor de fier din organism, de creșterea sideremiei până la saturarea completă a transferinei și de o eritropoieză ineficientă.

Clasificarea anemiilor sideroblastice este prezentată în tabelul 3.6.

Tabelul 3.6

Clasificarea anemiilor sideroblastice

I. *Anemii sideroblastice ereditare sau congenitale*
II. *Anemii sideroblastice dobândite*
   A) Asociate cu medicamente și toxine: alcool, plumb, izoniazide, cloramfenicol
   B) Asociate cu boli inflamatorii și neoplazii: poliartrita reumatoidă, leucemii, limfoame, carcinoame
   C) Chimioterapia cu agenți alchilanți (ciclofosfamida)
   D) Idiopatice

Anemia sideroblastică ereditară afectează aproape întotdeauna sexul masculin, având o transmitere de tip recesiv, legată de cromozomul X. Defectul este la nivelul interacțiunii sintetazei acidului delta-aminolevulinic cu piridoxal-fosfatul. Anemia este de obicei severă și este corectată parțial prin administrarea unor doze mari de vitamina B_6.

De cele mai multe ori, anemia sideroblastică dobândită este idiopatică şi apare de obicei la oamenii vârstnici. Este asociată cu anomalii cromozomiale, eventual cu neutropenie şi trombocitopenie. La examinarea frotiului de sânge periferic se constată două populaţii de eritrocite : una hipocromă şi microcitară, iar cealaltă macrocitară. Splenomegalia este prezentă în 30—40 % din cazuri. Anemia este refractară la vitamina B_6. Durata medie de supravieţuire a pacienţilor este de 10 ani. În 10 % din cazuri se transformă în leucemie acută. Mai nou, în tratamentul acestor bolnavi au fost introduse : eritropoietina, factori de stimulare a coloniilor pentru macrofage şi granulocite (GM-CSF), interleukina 3 (IL-3).

Anemia sideroblastică dobândită poate fi secundară unui consum excesiv de alcool, unor medicamente sau unei intoxicaţii cu plumb. În aceste cazuri anemia este de obicei moderată. Bolile inflamatorii, cum ar fi poliartrita reumatoidă, neoplaziile, precum şi o varietate de anomalii primare hematologice pot fi asociate cu o anemie sideroblastică. Tratamentul şi prognosticul depind de natura bolii de bază.

Capitolul 4

ANEMIILE HEMOLITICE

Definiţie

Anemiile hemolitice constituie un grup de afecţiuni congenitale sau dobândite care au drept caracteristică comună scurtarea duratei de viaţă a hematiilor.

Trebuie menţionat de la început că, nu toate stările hemolitice sunt însoţite de anemie (scăderea hemoglobinei şi a hematocritului). Când există o reducere moderată a duratei de viaţă a hematiilor (de exemplu, 30 zile în loc de 120 zile), măduva osoasă este capabilă să crească de 6—8 ori producţia de eritrocite prin stimularea precursorilor de către eritropoietină. În aceste cazuri, hemoliza este considerată compensată.

În majoritatea anemiilor hemolitice, celulele sistemului monocit-macrofag din ficat, splină, măduvă osoasă îmdepărtează hematiile anormale din circulaţie, prin fagocitoză, realizând tabloul clinic de hemoliză extravasculară.

Într-un număr mai mic de cazuri, procesul de hemoliză se produce intravascular, când hematiile sunt lizate şi eliberează hemoglobina.

În stările hemolitice cronice există un consum permanent de acid folic şi vitamina B_{12} (biocatalizatori naturali ai ţesutului hematopoietic) — epuizarea lor ducând la reducerea numărului de eritroblaşti din măduvă — „eritroblastopenie" pasageră.

Ca urmare se produce o scădere tranzitorie a numărului de hematii din sângele periferic şi a cantităţii de hemoglobină într-un mod disproporţionat faţă de gradul moderat al hemolizei de fond.

De asemenea, eritropoieza ar putea fi: influenţată dacă precursorii seriei roşii sunt lezaţi (uneori de agentul care a cauzat hemoliza) sau când măduva este infiltrată cu celulele maligne (de exemplu — leucemia limfatică cronică complicată cu anemie hemolitică autoimună).

Evaluarea hemolizei

Deoarece hemoliza este obişnuit asociată cu o creştere a eritropoiezei, există două categorii de date de laborator utile în investigarea acestor pacienţi (vezi tabelul 4.1).

a) date care evidenţiază o distrucţie crescută a hematiilor ;

b) date care evidenţiază o activitate eritropoietică compensatorie crescută.

De menţionat că semnele din prima categorie pot fi grupate în funcţie de locul predominant de desfăşurare al procesului hemolitic.

Tabelul 4.1

Evaluarea hemolizei

A) DATE DE LABORATOR CARE EVIDENŢIAZĂ DISTRUCŢIA CRESCUTĂ A HEMATIILOR

Date de laborator	*Hemoliza extravasculară*	*Hemoliza intravasculară*
a) Sânge		
Bilirubinemie indirectă		
Haptoglobina		
Hemopexina	Normală sau	
Methemalbuminemie	Absentă	Prezentă
Hemoglobinemie	Absentă	Prezentă
Lactic dehidrogenaza		
b) Urina		
Urobilinogen		
Hemoglobinurie	Absentă	Prezentă
Hemosiderinurie	Absentă	Prezentă
c) Fecale		
Stercobilinogen		

B) DARE CARE EVIDENŢIAZĂ ACTIVITATEA ERITROPOIETICĂ CRESCUTĂ

a) Sânge
- Reticulocitoza (hematii policromatofile)
- Macrocitoza
- Eritroblastoza
- Leucocitoza
- Trombocitoza

b) Măduva osoasă
- Hiperplazia seriei eritrocitare

c) Date suplimentare
- Creşterea turnover-ului plasmatic al fierului
- Creşterea turnover-ului fierului în eritrocite

Consecinţele biochimice ale hemolizei extravasculare

Metoda cea mai simplă de evidenţiere a distrucţiei eritrocitare crescute constă în determinarea nivelului bilirubinei şi a derivaţilor săi în plasmă, urină şi materii fecale.

Ca urmare a distrugerii tisulare a hematiilor de către sistemul monocit-macrofag rezultă bilirubina indirectă, neconjugată. Datorită insolubilității în apă, bilirubina indirectă va fi atașată de albumina plasmatică și transportată astfel la ficat. La acest nivel are loc conjugarea bilirubinei cu formarea compusului direct excretat prin căile biliare în intestin. Sub acțiunea florei bacteriene din ileonul terminal și colon — bilirubina conjugată este convertită în urobilinogen.

Un procent de 10—20% din urobilinogen este reabsorbit și intră în circuitul hepato-entero-hepatic, iar o mică cantitate filtrează glomerular cu apariția în urină. Cantitatea rămasă în intestin va fi excretată în materiile fecale sub formă de stercobilinogen.

Ficatul sănătos are capacitatea de a prelua și conjuga o cantitate crescută de bilirubină în stările de hemoliză. Totuși, există o anumită limită în procesul de conjugare a bilirubinei, care, dacă este depășită va determina creșterea nivelului plasmatic al bilirubinei indirecte.

Când există o rată excesivă de distrucție a hematiilor, cantitatea de urobilinogen din fecale este crescută, iar acestea au o culoare mai închisă (valorile normale pentru urobilinogen din fecale este 40—280 mg/zi). În paralel cu creșterea urobilinogenului fecal are loc și creșterea urobilinogenului excretat în urină.

Detectarea se face cu ajutorul reacției Ehrlich.

Trebuie menționat că determinarea stercobilinogenului este un test important pentru procesele de hemoliză care nu sunt însoțite inițial de creșterea nivelului plasmatic al bilirubinei indirecte.

Cu ajutorul glicinei marcate radioactiv s-a dovedit că în urma catabolismului hemului rezultă pe lângă bilirubina „clasică", un compus numit pigment „timpuriu" sau bilirubină de „șunt" a cărui determinare are valoare în descoperirea eritropoiezei ineficiente când celelalte teste sunt normale și care apare precoce în stercobilinogen.

Consecințele biochimice ale hemolizei intravasculare

Hemoglobina eliberată prin liza intravasculară a hematiilor este legată de o proteină specifică denumită haptoglobină. Deoarece complexele hemoglobină-heptoglobină sunt rapid captate de celulele din sistemul monocit-macrofag, hemoliza intravasculară conduce la o reducere a nivelului de haptoglobină.

Nivelul de haptoglobină serică poate să scadă și în cazul hemolizei extravasculare, când o parte din hemoglobină „scapă", deci macrofagele care au sechestrat și lizat hematiile.

Când cantitatea de hemoglobină eliberată în cursul hemolizei intravasculare, depășește capacitatea de legare a haptoglobinei, vom găsi hemoglobina liberă în plasmă.

Hemul este eliberat din hemoglobină și este rapid oxidat în hematină, care va fi legată inițial de o proteină plasmatică specifică hemopexina. Complexele hem-hemopexină vor fi eliminate din circulație de către hepatocite.

După ce moleculele de hemopexină sunt saturate, hematina se leagă de albumină pentru a forma methemalbumina care poate fi detectată prin testul Schumm. Când hemoglobinemia este prezentă, o parte din hemoglobina liberă se disociază în dimeri care pot trece prin filtrul glomerular renal, cauzând hemoglobinuria.

O parte din dimeri sunt prelucrați de celulele tubulare renale și depozitați în aceste celule, ca hemosiderină. Hemosiderina ar putea fi detectată în sedimentul urinar, atât de celulele tubulare care s-au descuamat, cât și extracelular.

Aspectele morfologice ale hemolizei

O examinare atentă a frotiului de sânge periferic constituie elementul esențial în diagnosticul anumitor forme de anemie hemolitică prin descoperirea de hematii anormale, cum ar fi: microsferocitele, ovalocitele, stomatocitele, schizocitele (fragmente de hematii), hematii „în seceră" (cele din hemoglobinopatia S) — hematii crenelate (din anemia microangiopatică) care conțin paraziți și hematiile „în țintă", care alături de cele hipocrome constituie marker-ul morfologic pentru sindroamele talasemice.

Reducerea duratei de viață a hematiilor

Cea mai bună dovadă că hematiile cu o durată de viață scurtată este marcarea lor cu ^{51}Cr, și reinjectarea lor la un pacient. Durata de viață a hematiilor poate fi apoi urmărită prin: recoltarea de probe de sânge la anumite intervale de timp și măsurarea radioactivității.

Folosirea de ^{51}Cr marker — pentru hematii are avantajul că se poate obține o indicație asupra locului principal de distrucție al hematiilor.

^{51}Cr emite raze care penetrează prin țesuturi și de aceea ^{51}Cr depozitat în splină sau ficat poate fi detectat prin plasarea unui detector de raze pe suprafața corpului la nivelul acestor organe.

Experiența a arătat că atunci când acumularea de ^{51}Cr predomină în splină, în anemiile hemolitice, splenectomia este obișnuit urmată de o vindecare parțială sau totală a procesului hemolitic (fig. 4.1).

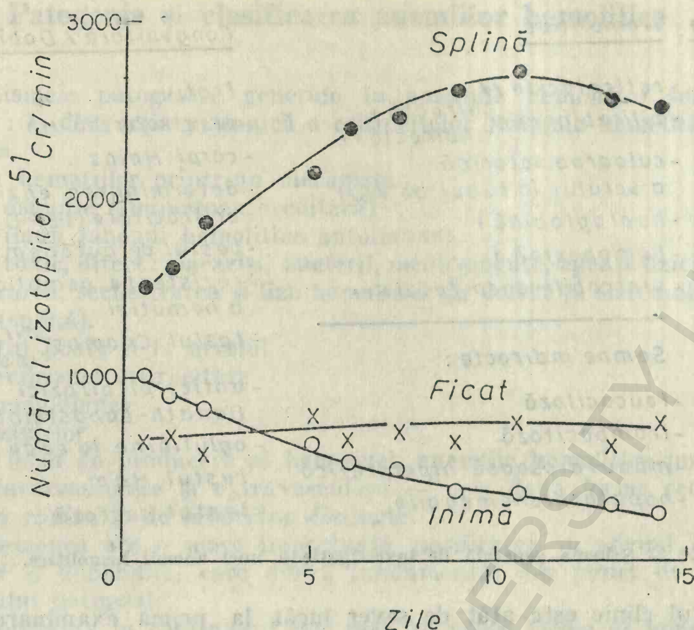


Fig. 4.1 — Acumularea excesivă a ^{51}Cr în splină, comparativ cu cea din ficat și inimă, într-o anemie hemolitică autoimună idiopatică.

Aspectele clinice ale stărilor hemolitice

Simptomatologia este nespecifică și poate include: astenie fizică și psihică, dispnee, palpitații, dureri precordiale.

Simptomele variază funcție de vârstă și de severitatea anemiei.

La examenul fizic se constată următoarele semne: paloare, icter, sclero-tegumentar moderat, ulcere maleolare, deformații osoase, splenomegalie — în majoritatea cazurilor. Deformațiile osoase sunt caracteristice pentru anemiile hemolitice congenitale severe și apar ca urmare a expansiunii țesutului eritropoietic în medulara oaselor frontale, parietale și maxilare.

Foarte rar se constată fracturi patologice. Anomaliile osoase se pot exprima radiologic dând aspecte caracteristice: calotă „păroasă" sau în formele severe craniu „în turn".

La pacienții cu anemie hemolitică (în special în formele congenitale) s-a constatat o frecvență crescută a litiazei biliare, care, pe lângă simptomatologia caracteristică poate accentua icterul.

Crizele aplastice (eritroblastopenie pasageră)

Evoluția anemiilor hemolitice cronice se poate complica cu episoade de aplazie pură a seriei eritrocitare, care durează în mod obișnuit șapte zile.

În măduva osoasă dispar eritroblaștii, numărul absolut de reticulocite se reduce foarte mult, iar hemoglobina scade rapid. Aceste crize sunt declanșate de infecții cu germeni gram negativi, sau cu parvovirusuri.

Anemie Hemolitică — Congenitală / Dobîndită

Hb ↓
Ht ↓

- reticulocite ↑↑
- bilirubinemie: directă +, indirectă ++
- culoarea icterică a serului în tubul de VSH
- haptoglobină ↓
- hemopexină ↓
- stercobilinogen fecal +++

Semne indirecte:

- leucocitoză
- trombocitoză
- măduva osoasă hiperplazică
- hepatosplenomegalie

- frotiu
- electroforeză Hb
- corpi Heinz
- determinarea enzimelor eritrocitare (G6P-D)
- testul de autohemoliză
- rezistența osmotică a hematiei
- testul Coombs: direct, indirect
- anticorpi bifazici Donath–Landsteiner
- aglutinine la rece
testul Ham
- testul sucroză

Fig. 4.2 — Schema generală de investigație a unei anemii hemolitice.

Aspectul clinic este atât de sever încât la prima examinare clinică, diagnosticul poate fi de leucemie acută.

Odată recunoscută această complicație, pacienții trebuie transfuzați de urgență cu masa eritrocitară.

Sinteza datelor clinice și de laborator

Informațiile obținute din anamneză, examenul fizic și testele de laborator sunt prezentate într-o formă sintetică în schema din figura 4.2.

Diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice

Este prezentat în tabelul 4.2.

Tabelul 4.2

Diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice

A) *Afecțiuni asociate cu anemie și reticulocitoză*
   1. Hemoragii
   2. Reticulocitoza ca răspuns la tratamentul cu fier, vitamina B_{12} și acid folic

B) *Afecțiuni asociate cu anemie și icter*
   1. Eritropoieza ineficientă din anemiile megaloblastice
   2. Sângerarea în cavități închise sau țesuturi (icterul de resorbție)

C) *Mioglobinurie (traumatisme cu distrucții musculare)*

Patogenia și clasificarea anemiilor hemolitice

Mecanismele patogenice generale în anemiile hemolitice sunt reprezentate de : 1. distrucția mecanică a eritrocitelor : anemia hemolitică microangiopatică.

2. liza hematiilor printr-un mecanism :
— osmotic (sferocitoza ereditară)
— imun (anemii hemolitice autoimune)
— toxic, direct: paraziți, bacterii, medicamente, agenți fizici (Q, Rad)

3. filtrarea, sechestrarea și liza hematiilor cu defect în sistemul monocit-macrofag (splină).

Defectul poate fi la nivelul :
— membranei eritrocitare
— hemoglobinei
— enzimelor

După locul de producere al hemolizei, anemiile hemolitice pot fi clasificate în intravasculare și extravasculare — cele două forme recunoscând manifestări clinice și de laborator distincte.

De asemenea are o mare importanță clasificarea în anemii hemolitice congenitale și dobândite, care diferă fundamental din punct de vedere al mecanismului patogenic.

Vom prezenta în continuare cele mai frecvente forme de anemii hemolitice întâlnite în practica medicală.

Anemii hemolitice congenitale

DEFECTE ALE MEMBRANEI HAMATIEI

Membrana hematiei are o structură clasică de bistrat, care este atașată la citoschelet celular. Acesta este compus din 4 proteine specifice principale : spectrina, actina, proteina 4.1 și ankirina. Acest citoschelet pare a fi foarte important în menținerea formei normale, biconcave a hematiei.

Sferocitoza ereditară

Sferocitoza ereditară este tipul cel mai comun al anemiilor hemolitice datorate unui defect de membrană. Datele recente indică la mulți bolnavi existența unei reduceri a conținutului în spectrină și a unui defect în interacțiunea dintre spectrină și proteina 4.1 (Agre, 1986).

Această anomalie pare a fi cauza modificărilor care apar în hematiile mai „bătrâne". Repetatele treceri prin microcirculația splinei agravează defectul eritrocitar prin pierderea unor porțiuni din membrană.

Astfel, hematiile care dobândesc aspectul de microsferocite vor avea o suprafață de membrană mult mai mică raportată la volumul normal de hemoglobină.

Sferocitele devin mult mai puțin deformabile decât hematiile normale și de aceea ele vor fi reținute la un pasaj splenic, la nivelul cordoanelor Billroth. Odată fixate în pulpa roșie a splinei, vor fi sechestrate de macrofagele locale, ceea ce duce la scurtarea duratei de viață a hematiilor.

Incidența sferocitozei ereditare este estimată, în special, pentru regiunile nordice ale Europei, ca fiind 2—3 cazuri la 10 000 de indivizi sănătoși. Boala se transmite după un model autosomal dominant.

Din antecedentele heredocolaterale se poate reține că una sau mai multe persoane din familia pacientului sunt cunoscute cu sferocitoză ereditară, cu episoade recurente de anemie hemolitică, cu litiază biliară sau chiar cu splenectomie.

Boala se poate manifesta la orice vârstă, de la naștere până la bătrânețe, deși, obișnuit este descoperită la adultul tânăr sau de vârstă medie (20—40 ani).

Există o mare diversitate în aspectul clinic, care poate varia de la o anemie severă cu hemoglobina 4—5 g% și până la forme asimptomatice în care valoarea hemoglobinei este normală și diagnosticul este pus întâmplător printr-o examinare atentă a frotiului de sânge periferic.

La pacienții cu sferocitoză ereditară, pe lângă o anemie medie se constată o splenomegalie moderată sau, uneori, numai o splină percutabilă. Cei mai mulți bolnavi, pe parcursul bolii, prezintă o litiază biliară, dar numai 10—20% dintre ei dezvoltă semnele unei colecistite acute litiazice sau ale unui icter colestatic.

Proporția de distrucție a eritrocitelor, la un pacient oarecare, rămâne destul de constantă pe parcursul vieții, dar există și episoade mai severe de hemoliză, când bolnavul devine adinamic, icteric, palid, cu crize abdominale.

Crizele de aplazie sau hipoplazie pot să apară temporar și sînt caracterizate printr-o scădere brutală a valorii hemoglobinei cu o reducere în paralel a numărului de reticulocite. Aceste crize de hipoplazie sau aplazie — „crize de eritroblastopenie pasageră" — sunt deseori precedate de boli febrile infecțioase obișnuite (infecții biliare cu Escherichia coli), pneumonii bacteriene, sau infecții ale progenitorilor eritroblastici cu parvovirusul B_{19}.

Pacienții cu sferocitoză ereditară se pot prezenta, uneori, la primul consult medical cu ocazia unei astfel de crize severe de hemoliză urmată de o criză de hipoplazie sau aplazie a eritroblaștilor medulari (criză de eritroblastopenie pasageră).

În sferocitoza pasageră putem întâlni tabloul clinic de anemie megaloblastică prin deficiența de acid folic — aspect comun pentru anemiile hemolitice congenitale. Acesta este rezultatul consumului crescut de acid folic („biocatalizator universal") — ca urmare a eritropoiezei accelerate. Lipsa de acid folic poate fi accentuată când există un aport alimentar inadecvat.

Diagnosticul

Datele clinice cele mai importante sunt antecedentele heredocolaterale (familiale), icterul de intensitate medie (pacientul este mai mult palid decât icteric), paloarea și splenomegalia de grade variate.

Examinarea frotiului de sânge periferic este a doua etapă importantă în diagnostic când se constată prezența sferocitelor într-un procent de peste 50%.

Sferocitele au talie mai mică decât hematiile normale şi sunt mai intens colorate (nu se pot confunda cu reticulocitele, care sunt policromatofile şi mai mari decât hematiile prezente pe frotiu).

Datele de laborator indică o hemoliză extravasculară. Sferocitele au un VEM normal sau uşor scăzut, în timp ce CHEM este crescută, astfel că suprafaţa membranară pe unitatea de volum este redusă. Din acest motiv, sferocitele sunt rapid lizate într-un mediu salin hipoton, prin mecanism osmotic.

Acest defect intrinsec al sferocitului poate fi evidenţiat prin testul de fragilitate osmotică. Pentru hematiile normale, liza începe să se producă atunci când concentraţia salină este redusă sub 0,55 g/dl. Sferocitele având o plasticitate redusă, se vor umfla şi se vor sparge rapid când sunt introduse în soluţii saline cu concentraţia 0,6 – 0,8 g/dl.

Testul de autohemoliză explorează aceeaşi fragilitate osmotică, dar prezintă avantajul unei tehnici mai simple.

Se incubează steril, la 37°C sânge integral, timp de 24 ore. În sferocitoza ereditară, 10 – 20% din hematii vor fi lizate în comparaţie cu procentul de 4% — când hematiile sunt normale. Autohemoliza poate fi prevenită prin administrarea de glucoză, înaintea incubării sângelui.

Tra amentul

Constă în supravegherea pacienţilor, precum şi administrarea permanentă de acid folic şi coleretice. Splenectomia nu este indicată sub vârsta de 5 ani, datorită riscului mare de infecţii letale, în special cu pneumococ, astfel că — dacă este posibil — va fi temporizată până la vârsta de 5 – 10 ani şi chiar peste această vârstă.

Indicaţiile splenectomiei :

— forma medie/severă de sferocitoză ereditară ;

— splenomegalie cu fenomene de compresie mecanică ;

— splenomegalie uşoară dar cu numeroase infarcte splenice însoţite de dureri permanente.

După splenectomie, valoarea hemoglobinei creşte, dispare icterul, creşte durata medie de viaţă a hematiilor, dar sferocitele persistă pe frotiul de sânge periferic şi chiar într-un procent mai mare. Alături de sferocite se descriu un număr mai mic de normoblaşti, şi hematii cu corpusculi Howell-Jolly.

Eliptocitoza ereditară

Această anemie hemolitică ereditară afectează 4 din 10 000 de adulţi sănătoşi ; este transmisă după modelul autosomal dominant.

Caracteristic, 25 – 90% din hematii sunt ovale, eliptice. Pacienţii heterozigoţi nu sunt anemici şi prezintă o stare de hemoliză compensată.

Homozigoţii au de obicei o anemie severă din prima perioadă de viaţă. Defectul primar este la nivelul citoscheletului. Mulţi pacienţi prezintă variate mutaţii, afectând spectrina sau proteina 4.1. Uneori, proteina 4.1 poate fi chiar absentă.

Hematiile posedă capacitatea de a se autoproteja față de acțiunea nocivă a agenților oxidanți, datorită existenței și funcționării optime a șuntului pentozo-monofosfaților (vezi fig. 4.3).

Când eritrocitele sunt expuse la un medicament sau o toxină, cantitatea de glucoză metabolizată pe calea șuntului pentozo-monofosfaților crește de câteva ori. Astfel, glutationul redus este regenerat și împiedică oxidarea grupărilor sulfhidrice din structura hemoglobinei.

Când există un defect ereditar al enzimelor implicate în această cale metabolică, nu poate fi menținut în hematii un nivel adecvat de glutation redus (GSH). Ca urmare, grupările sulfhidrice ale hemoglobinei se oxidează, iar hemoglobina tinde să precipite intracelular formând corpii Heinz.

Dintre defectele congenitale ale șuntului pentozo-monofosfaților — cea mai frecvent întâlnită este deficiența de glucozo-6 fosfat-dehidrogenază.

Deficiența de glucozo-6-fosfat dehidrogenază

Se apreciază că ar exista mai multe milioane de oameni în lume cu o deficiență de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază. Gena defectivă este prezentă pe cromozomul X și de aceea aspectele clinice ale acestei deficiențe sunt exprimate la bărbați ($\overline{X}Y$).

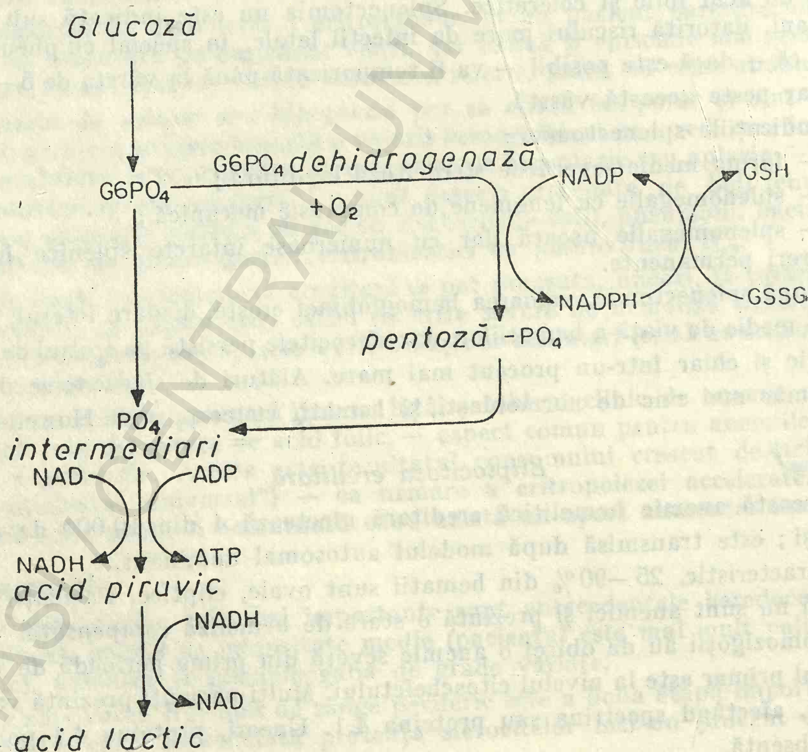


Fig. 4.3 — **Căile de metabolizare a glucozei în eritrocit.**

Femeile homozigote ($\overline{XX}$) sunt de asemenea simptomatice, dar numărul lor este mic. Obişnuit, cromozomul X normal la femeile heterozigote ($\bar{X}X$) menţine o activitate suficientă a glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei (G6PD), cu absenţa manifestărilor clinice de anemie hemolitică. Deficienţa de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G6PD) oferă o oarecare protecţie pentru femeile heterozigote, împotriva parazitului Plasmodium falciparum.

Astfel, în zonele endemice pentru acest parazit, femeile cu malarie, heterozigote pentru G6PD, au un număr mai mic de paraziţi decât persoanele normale. Deficienţa acestei enzime intraeritrocitare este diferită în funcţie de regiunile geografice.

Au fost separate electroforetic şi descrise peste 250 variante de G6PD. Tipul normal de enzimă (tipul „sălbatic") este denumit B. Un procent de 20% din populaţia de culoare din America are tipul enzimatic A+, care diferă electroforetic de tipul B, dar este normal funcţional.

În Africa, cel mai comun tip este A—, în care activitatea enzimei G6PD este redusă cu 10% faţă de cea normală. Alte variante importante mai sunt : cea întâlnită în bazinul mediteranean şi o altă variantă în China.

Deficienţa de G6PD conduce la scăderea nivelului de NADPH şi GSH — compuşi, care, în mod normal, împiedică oxidarea hemoglobinei atunci când se administrează medicamente sau substanţe oxidante. Hemoglobina precipită intracelular (cea oxidată) şi va forma corpi Heinz. Când hematiile cu corpi Heinz ajung în microcirculaţia splenică — corpii Heinz vor fi extraşi de macrofagele splenice. Eritrocitele lipsite de aceste incluzii citoplasmatice sunt celule bine colorate, dar care prezintă la periferie zone „amputate". Acestea vor suferi un proces de hemoliză extravasculară.

Uneori, sunt supuse oxidării şi componentele membranei eritrocitare, rezultatul fiind o hemoliză intravasculară.

Există o serie de teste screening, folosite pentru detectarea deficienţei de G6PD. Toate se bazează pe determinarea producţiei de NADPH în hematie în prezenţa unui exces de glucozo-6-fosfat. În continuare, vor fi menţionate câteva sindroame clinice asociate cu diferite variante de G6PD, care prezintă o activitate enzimatică redusă.

1) **Episoadele acute de hemoliză**

Pacienţii cu tipul (A-) de G6PD cât şi cei care prezintă varianta mediteraneană sunt asimptomatici şi au o valoare normală a hemoglobinei în afara crizelor hemolitice. Totuşi, măsurarea duratei de viaţă a hematiilor indică o uşoară reducere a acesteia.

Episoadele de anemie hemolitică sunt declanşate de infecţii şi de expunerea la medicamente sau substanţe oxidante. Medicamentele implicate în aceste evenimente hemolitice sunt numeroase : antimalarice (primaquina), sulfonamide, analgezice (aspirina în doze mari, fenacetina), analogii vitaminei K.

Anemia atinge momentul critic la 7—10 zile de la administrarea medicamentului. Severitatea hemolizei depinde, atât de gradul de reducere a activităţii enzimatice, cât şi de natura şi cantitatea medicamentului. Chiar dacă medicamentul continuă să fie administrat, după 10 zile, procesul hemolitic se autolizează, iar hemoglobina revine la valorile normale. Fenomenul este

explicat de faptul că medicamentul afectează şi distruge numai hematiile mai „bătrâne“, care au nivelele cele mai scăzute de G6PD.

Eritrocitele tinere care le vor înlocui pe cele distruse vor avea o cantitate de G6PD suficientă pentru a asigura protecţia împotriva agentului oxidant.

2) **Icterul neo-natal**

La unii nou-născuţi, cu deficienţă de G6PD din Grecia, Italia, Tailanda şi China s-a constatat o hiperbilirubinemie, care a necesitat uneori exsanguinotransfuzie. Aceşti pacienţi îşi revin după perioada neonatală, dar pot prezenta în viitor episoade acute de hemoliză, în condiţiile prezentate mai sus.

3) **Anemia hemolitică congenitală nesferocitară**

Foarte rar, reducerea activităţii G6PD este atât de importantă încât pacienţii prezintă în mod constant hemoliză şi anemie pe parcursul vieţii.

4) **Favismul**

Favismul, cunoscut de aproximativ 2000 ani, este astăzi considerat o anemie hemolitică acută, care apare la pacienţii cu deficit de G6PD (de obicei la tipul mediteranean) şi cu sensibilitate la o specie de fasole (Vicia Pava).

Procesul hemolitic este declanşat de ingestia boabelor, dar, uneori, este suficientă numai inhalarea polenului acestor plante (mai ales la copii).

Anemia severă se dezvoltă rapid şi deseori este acompaniată de hemoglobinurie. Baza biochimică a sensibilităţii la boabele de fava nu a fost însă identificată ; de obicei, favismul afectează doar o parte din membrii unei familii cu deficienţă de G6PD — lăsându-i indemni pe ceilalţi.

Tratamentul

Deoarece la pacienţii cu deficienţa în G6PD tipul A-, hemoliza este de obicei autolimitată — nu este necesar un tratament specific. Splenectomia este discutabilă în varianta mediteraneană cu hemoliză cronică. Transfuziile de sânge sunt rar indicate. Cea mai mare atenţie trebuie acordată prevenirii episoadelor hemolitice. Pacienţii trebuie informaţi asupra riscului administrării de agenţi oxidanţi.

ANOMALII ALE STRUCTURII SAU SINTEZEI DE HEMOGLOBINĂ

Molecula de hemoglobină la făt şi în viaţa postnatală este compusă din 4 lanţuri de polipeptide : 2 lanţuri alfa şi 2 lanţuri non-alfa, care se combină pentru a forma o proteină globulară — *globina*. Fiecare lanţ de globină este asociat cu o singură grupare *hem* care se poate lega reversibil de oxigen.

Cea mai mare parte din hemoglobină, la adultul normal, este denumită hemoglobina A1 (HbA_1), care conţine două lanţuri alfa (α) şi două lanţuri beta (β). Formula hemoglobinei A1 este $\alpha_2\beta_2$. La adult este prezentă şi he-

moglobina A_2 ($\alpha_2\delta_2$) în procent de 1,5–3,5% cât și cea fetală (F) în procent de 1% și care este alcalino-rezistentă ($\alpha_2\gamma_2$).

HbA_1	— 95,5–97,5%	HbA_1
HbA_2	— 1,5–3,5%	HbA_2
HbF	— 1%	HbF

Anomaliile congenitale ale hemoglobinei sunt împărțite în două categorii principale :

1. *Hemoglobinopatii* prin modificări structurale ale hemoglobinei, în care există o alterare în secvența de amino-acizi la nivelul unui lanț al globinei, fără o reducere în rata de sinteză a lanțului anormal.

2. *Hemoglobinopatii* prin modificări cantitative, în care există o sinteză redusă a lanțurilor din compoziția hemoglobinei. Prototipul acestei hemoglobinopatii congenitale cantitative îl constituie *sindromul talasemic*. În acest caz, există o reducere a sintezei unuia din lanțurile globinei.

În toate lanțurile de globină, secvența de aminoacizi este normală. Totuși, în cadrul sindroamelor talasemice, poate uneori să apară o hemoglobină anormală, care este sintetizată la un nivel redus (de exemplu, hemoglobina Constant-Spring și Lepore) sau hemoglobina Indianapolis — care este marcat instabilă.

Variante ale hemoglobinopatiilor prin modificări structurale

Au fost descrise peste 250 variante de hemoglobine anormale, dintre care multe au incidență redusă și puține sunt însoțite de manifestări clinice și hematologice.

Majoritatea hemoglobinopatiilor prin modificări structurale sunt consecința unei mutații punctiforme, care afectează un triplet de bază (codon) din gena globinei și, deci, se produce substituția unui singur aminoacid cu altul, într-o anumită poziție din lanțul de globină (de exemplu — Hb S, Hb C, Hb E, Hb D etc.).

Dacă mutația punctiformă afectează codonul, final (stop codon) al genei pentru lanțul alfa de globină, acesta va avea în final aminoacizi în plus la una din porțiunile terminale (de exemplu — Hb Constant Spring). În această hemoglobinopatie, care se poate asemăna cu varianta alfa a talasemiilor, unul din lanțurile alfa este cu 31 de aminoacizi mai lung decât cel normal, dar sinteza lui este redusă.

Un număr mic de hemoglobine anormale ar putea rezulta din lipsa unuia sau mai multor triplete sau din contră din inserția unor triplete în plus. În consecință acestea vor prezenta o pierdere a unuia sau mai multor aminoacizi, respectiv vor avea aminoacizi în plus în interiorul lanțului alfa.

O variantă de Hb anormală ar putea să apară prin fuziunea genelor și conține lanțuri hibride construite din părți ale lanțului delta (δ) și beta (β) (hemoglobina Lepore) sau gama și beta (hemoglobina Kenya).

Aspectul clinic și hematologic al anomaliilor care pot să apară ca rezultat al unei modificări de structură a hemoglobinei, pot fi prezentate în tabelul 4.3.

Tabelul 4.3

Aspectele hematologice şi clinice asociate cu hemoglobinopatiile de tip structural

Varianta hemoglobinopatiei	*Aspectele hematologice şi clinice*
Hemoglobina S	Anemie hemolitică cronică şi crize dureroase recurente (la adult) legate de fenomenul de siclizare a hematiilor în cursul deoxigenării*
Hemoglobina C	Anemie hemolitică cronică determinată de reducerea plasticităţii hematiei în cursul deoxigenării* : HbC deoxigenată este mai puţin solubilă decât HbA deoxigenată
Hemoglobina Koln, hemoglobina Hammersmith	Anemie hemolitică spontană sau indusă de medicamente datorită instabilităţii Hb şi a precipitării intracelulare
Hemoglobina M Boston sau hemoglobina M Saskatoon	Cianoza datorată methemoglobinemiei congenitale ca o consecinţă a substituţiei de aminoacizi în interiorul sau în vecinătatea „buzunarului" hemului
Hemoglobina Chesapeake	Policitemie ereditară prin creşterea afinităţii pentru oxigen
Hemoglobina Kansas	Anemia şi cianoza prin scăderea afinităţii pentru oxigen
Hemoglobina Constant Spring, hemoglobina Lepore, hemoglobina E	Sindrom asemănător cu talasemia caracterizat printr-o rată scăzută de sinteză a unui lanţ anormal
Hemoglobina Indianapolis	Sindrom asemănător cu talasemia datorat unei instabilităţi marcate a Hb

* Numai la homozigoţi.

Exemplul clasic de hemoglobinopatie congenitală prin modificare structurală este hemoglobinopatia S sau siclemia. Hemoglobina E este foarte comună în Sud-Estul Asiei şi este prezentă într-un procent de 50% în unele regiuni ale Tailandei.

Heterozigoţii au aproximativ 20–30/Hb E; sunt asimptomatici şi nu sunt anemici. Aceştia au un VEM scăzut şi pe frotiu se descriu multe hematii „în ţintă". Homozigoţii sunt caracterizaţi prin anemie medie, au un VEM scăzut şi un procent crescut de hematii „în ţintă".

Hemoglobina C este descrisă la populaţia din Africa de Vest, fiind prezentă în procent de 6–22% la populaţia din Nigeria şi din Nord-Estul Ghanei. Heterozigoţii au 30–40% HbC, sunt asimptomatici, nu prezintă anemie şi au pe frotiul de sânge periferic un procent de 6–40% hematii „în ţintă". Homozigoţii au o anemie medie/uşoară, cu un VEM scăzut sau normal, splenomegalie şi multe hematii „în ţintă" pe frotiul de sânge periferic.

Hemoglobinele S, E, C apar prin substituția unui singur aminoacid dintr-un singur lanț beta al globinei. Când se produce această substituție unică a unui aminoacid, migrarea hemoglobinei pe câmpul de acetat de celuloză (la pH egal cu 8,5) se modifică.

Hemoglobina cu structură anormală are o altă greutate moleculară și mobilitatea ei în câmpul electroforetic este diferită în raport cu HbA.

Hemoglobina de tip S

În această variantă de Hb, acidul glutamic din poziția 6 a lanțului beta normal, este înlocuit printr-o moleculă de valină. Rezultă o Hb S care în stare redusă este de 50 de ori mai puțin solubilă decât Hb A redusă. În condiții de hipoxie, moleculele de Hb S deoxigenată (redusă) formează inițial, polimeri, apoi fibre lungi (tactoizi) care deformează hematia într-o formă tipică de „seceră". Această formă este explicată de faptul că polimerii de Hb se așează pe axul lung al hematiei, iar membrana se pliază pe acest conținut rigid.

Heterozigoții pentru Hb S prezintă fenomenul de siclizare la o presiune mai mică a oxigenului decât homozigoții care nu se realizează în condiții obișnuite.

Varianta structurală Hb S se observă pe arii întinse ale globului: Africa tropicală, în unele țări din bazinul mediteranean, în Orientul Mijlociu și în Sud-Estul Indiei.

Incidența Hb S în aceste arii variază de la valori foarte joase până la 40% din populație. La populația de culoare, negrii din America, prevalența este de 8%. Distribuția genei HbS corespunde cu ariile în care Plasmodium falciparum este endemic. Rezistența acestei gene cu potențial letal în zonele menționate rezultă din faptul că, heterozigoții pentru Hb S au o rată de mortalitate mai redusă datorită formei severe de malarie falciparum în primii ani ai copilăriei — comparativ cu copiii care au numai Hb A.

Tara de hemoglobină S („sickle-cell trait" — starea heterozigotă)

Heterozigoții (o genă pentru Hb A și o genă pentru Hb S) au hematii care conțin Hb S în procent de 20—40%, restul fiind Hb A. Ei sunt hematologic normali și obișnuit, asimptomatici. Totuși, ei pot prezenta hematurie spontană și necroză papilară renală, dar cu frecvență destul de mică.

Pacienții mai în vârstă, deseori, pierd capacitatea de concentrare a urinii. Hematiile prezintă fenomenul de siclizare doar atunci când saturația cu oxigen a Hb scade sub 40%, nivel care este foarte rar atins chiar în sângele venos. Crizele dureroase și infarctul splenic se poate observa la pacienții cu stări hipoxice severe.

Anemia cu siclemie

Homozigoții pentru Hb S prezintă o anemie cu hematii — „în seceră" care conțin peste 80% Hb S, restul de Hb fiind, în principal, de tip fetal (Hb F). Hematiile suferă fenomenul de siclizare la presiunea parțială normală a oxigenului din sângele venos. Inițial, există cicluri de siclizare și de revenire la forma normală a hematiilor, în cursul proceselor de reducere și oxidare-

Ulterior, siclizarea unor hematii devine ireversibilă. Hematiile siclizate cât și cele nesiclizate, fiind mai puțin plastice decât hematiile normale, vor suferi un proces de hemoliză, atât extravasculară, cât și intravasculară.

Creșterea rigidității hematiilor ar putea induce fenomenul de încetinire a circulației (fenomenul de „sludging") cu obstrucția vaselor sanguine mici și ocazional a celor de talie medie, cu infarct tisular consecutiv.

Simptomele datorate infarctelor tisulare nu se observă permanent; de obicei survin în episoade. Există o anemie cronică la toate vârstele, dar obișnuit valoarea Hb este între 6—9 g/dl. Țesuturile au posibilități particulare de infarctizare la diferite vârste, astfel că în timp, tabloul clinic al pacientului suferă modificări importante. În plus, o parte din bolnavi sunt moderat afectați având puține sau nici un infarct tisular în toată perioada vieții lor.

Un aspect caracteristic al anemiei cu siclemie (Hb S) la nou-născuți și în prima perioadă a copilăriei este dactilita sau sindromul mână-picior, care apare datorită ocluziei arterelor nutritive de la nivelul metacarpienelor și a metatarsienelor. Sindromul se caracterizează prin tumefacții simetrice, dureroase și neeritematoase la nivelul mâinilor și picioarelor, care durează 10—14 zile.

Crizele dureroase pot mima reumatismul acut. Nou-născuții și copiii pot prezenta de asemenea un sindrom de sechestrare splenică, care are un prognostic foarte sever, pentru această categorie de pacienți. În acest caz este vorba de o sechestrare rapidă și extensivă a hematiilor în splină, care conduce la o anemie severă asociată cu o splenomegalie masivă, cu reducerea volumului sanguin și șoc hipovolemic. Această stare clinică trebuie tratată de urgență cu transfuzii de sânge.

La tineri și la adulți, episoadele vaso-ocluzive repetate conduc la crize dureroase caracteristice : dureri fulgurante care afectează oasele, articulațiile mari ale membrelor și ale coloanei vertebrale. Acestea pot fi însoțite de o stare subfebrilă și au o durată variabilă, de la câteva zile la câteva săptămâni (vezi tabelul 4.4). Uneori, aceste crize dureroase se pot localiza la nivelul abdomenului, toracelui, sau numai la un membru : inferior sau superior. Pacienții din această grupă de vârstă, de asemenea, pot prezenta infarcte mari care afectează plămânul, sistemul nervos central și oasele (apare o necroză aseptică a capului femural, a humerusului sau la nivelul diafizelor oaselor lungi).

Alte aspecte clinice constau în ulcerele cronice ale gambelor, localizate, în special, perimaleolar și priapism.

Splina este palpabilă la copii, dar se atrofiază progresiv datorită repetatelor infarcte și uneori nu poate fi descoperită la examenul fizici al pacienților adulți (fenomenul de „autosplenectomie" prin repetate infarcte).

Majoritatea pacienților prezintă modificări ale vaselor retiniene la examenul fundului de ochi.

Crizele de epilepsie, de eritroblastopenie, datorate parvovirusurilor pot agrava tabloul de anemie. În plus, există o deficiență secundară de acid folic, care se consumă permanent pentru refacerea populației de eritrocite distruse în procesele de hemoliză.

Există o creștere a susceptibilității la infecțiile bacteriene fulminante, datorită asocierii hiposplenismului cu anomalii de opsonizare.

Tabelul 1.4

Consecințele clinice ale episoadelor vaso-ocluzive din siclemie

Evenimentul	*Incidența*	*Caracteristici clinice*
Acut Crize dureroase	50% din cazuri	Dureri de intensitate variabilă în una sau mai multe regiuni
Sindrom toracic	10–20% din adulți	Poate afecta în întregime un plămân (se diferențiază cu dificultate de pneumonie)
Priapism	10–20% din bărbați	Impotența sexuală
Accidente cerebro-vasculare	5–10% din copii	De obicei, hemoragii subarahnoidiene
Hepatopatie	3% din adulți	Icter intens
Cronic Necroza aseptică a osului	10–25% din adulți	Afectarea femurului și humerusului
Retinopatie proliferativă	5% din adulți	Poate determina dezlipire de retină
Ulcere de gambă	10–20% din cazuri	Pot fi uneori infirmizante
Asplenie funcțională și autosplenectomie	90% din adulți	Susceptibilitate crescută la infecții
Nefropatie	vârstnici	Sindrom nefrotic, insuficiență renală

Hiperbilirubinemia persistentă, secundară hemolizei se asociază cu o incidență crescută — peste 50% — a litiazei biliare.

În siclemie, există o rată mare de mortalitate, care depinde de condițiile de viață ale acestor pacienți și de monitorizarea lor în serviciile de specialitate (hematologie).

Într-un studiu prospectiv, efectuat în Jamaica, s-a constatat că 13% din copiii afectați mor în primii doi ani de viață. Principalele cauze de deces au fost : sechestrarea acută splenică a hematiilor și infecțiile cu pneumococ (meningită, pneumonie, septicemie) refractare la tratament.

Mulți pacienți cu anemie de tip Hb S au pe frotiul de sânge periferic câteva hematii cu aspect de „seceră", dar un număr mic. Nu prezintă nici o modificare morfologică. Diagnosticul se bazează pe : a) testul pozitiv de siclizare a hematiilor în prezența metabisulfitului ; b) o singură bandă groasă, evidentă la electroforeza hemoglobinei, care corespunde cu poziția Hb S, atât la un pH acid cât și la un pH alcalin ; c) prezența tarei Hb S la ambii părinți.

Heterozigoții pentru Hb S, de asemenea, pot avea un rezultat pozitiv la testul de siclizare in vitro, dar nu prezintă hematii în formă de „seceră" pe frotiul de sânge periferic, iar la electroforeza hemoglobinei prezintă alături de Hb S și un procent ridicat de Hb A normală.

Tratamentul siclemiei

Fiind o afecţiune cronică, trebuie să asigurăm o bună nutriţie a pacientului, efectuarea corectă a imunizărilor şi evitarea infecţiilor. Nu există un tratament specific pentru episoadele vasooclusive. Este necesară hidratarea bolnavilor şi calmarea durerilor cu analgetice obişnuite sau opiacee.

Transfuziile de sânge trebuie administrate de urgenţă în crizele de aplazie medulară şi de sechestrare splenică. De asemenea transfuziile pot preveni accidentele trombotice cerebro-vasculare.

Ca în toate anemiile hemolitice este necesară suplimentarea cu acid folic.

Talasemiile

Un studiu larg şi amănunţit asupra talasemiilor a fost realizat de Weatherall şi Clegg în 1981.

În funcţie de lanţul de globină care prezintă defectul cantitativ de sinteză, talasemiile sunt divizate în două grupuri principale :

— alfa talasemiile şi beta talasemiile.

Sinteza fiecărui tip de lanţ de globină (alfa, beta, gama, delta, epsilon, zeta) este codificat de gene separate. Subunităţile epsilon şi zeta sunt întâlnite doar în hemoglobina embrionară. Un individ normal moşteneşte două gene beta, patru gene alfa şi patru gene gama. Genele care codifică lanţurile gama, delta şi beta sunt localizate pe cromozomul 11 (vezi fig. 4), iar genele alfa — pe cromozomul 16.

La adult putem găsi : Hb A_1 — $_2$ $_2$--- 95,5—97,5%
Hb A_2 — $_2$ $_2$--- 1,3—3,5%
Hb F — $_2$ $_2$--- 1%

Harta cromozomială permite înţelegerea defectului genetic din sindroamele talasemice — elementul fundamental — care stă la baza fiziopatologiei acestor hemoglobinopatii (vezi figura 4.4).

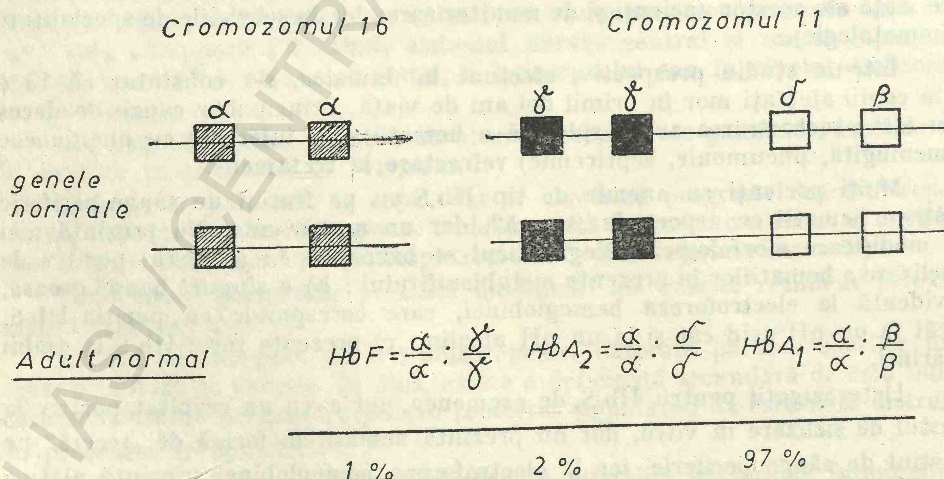


Fig. 4.4 — **Distribuţia genelor care codifică lanţurile globinei la adultul normal.**

Beta-talasemiile

Sunt forme de talasemie răspândite pe tot globul, dar cu frecvență mai mare în bazinul mediteranean, în anumite regiuni ale Orientului Mijlociu, India, Pakistan, Asia de Sud-Est etc. În aceste zone, frecvența purtătorilor de tară genetică este de 2—30%.

S-a presupus că prevalența mare a genei beta-talasemice în regiunile menționate, rezultă din faptul că starea de heterozigot conferă indivizilor o protecție împotriva infestării cu Plasmodium falciparum.

Beta-talasemiile sunt consecința unor anomalii genetice variate. Într-un număr de cazuri, defectul constă într-o mutație (substituție de bază) în vecinătatea sau în interiorul unui intron, conducând la erori în rearanjarea axonilor și în transcripția informației la nivelul ARNm. Se produc lanțuri beta dar în cantități reduse : această variantă este denumită beta ± talasemie.

În alte cazuri, se produce o mutație fără sens în regiunea de codificare a lanțului beta cu absența producerii acestuia. Aceasta este cauza cea mai comună a variantei denumită beta-talasemie (vezi figura 4.5).

Forma heterozigotă de beta-talasemie

Majoritatea pacienților sunt asimptomatici. Concentrația de Hb este, fie normală (talasemie minimă), fie ușor redusă (talasemie minoră). Pe frotiurile colorate Giemsa, se descriu microcite hipocrome, hematii „în țintă" și eritrocite cu granulații bazofile (foarte fine sau conglomerate alcătuite din ribosomi).

Nivelul de Hb A_2 este crescut la 3,5—7% din pacienți, iar în jumătate din cazuri se constată creșteri moderate de HbF între 1—5%. Sideremia, capacitatea de legare a fierului, cantitatea de feritină — sunt normale în absența unei boli care ar putea provoca pierderea cronică de fier (hernia hiatală, ulcerul duodenal).

Forma homozigotă de beta-talasemie

În forma homozigotă de beta-talasemie sunt incluse două sindroame : unul caracterizat prin anemie severă care apare în a 2-a sau a 12-a lună de viață (talasemie majoră), iar cealaltă asociată cu anemie moderată, care apare după vârsta de 1—2 ani (beta-talasemie — formă intermediară). Fiziopatologia β-talasemiilor este prezentată în figura 4.6. Incapacitatea de a produce lanțul beta conduce la un exces de lanț alfa (α) în eritroblaștii bazofili și policromatofili.

Precipitatele de lanțuri alfa din interiorul acestor celule duc la o ineficiență funcțională a acestor eritroblaști care vor fi fagocitați și degradați la nivelul sistemului monocit-macrofag din măduva osoasă (eritropoieza ineficientă).

Hematiile care ajung în sângele periferic și care conțin precipitate de lanțuri alfa vor avea o durată de viață scurtă, fiind recunoscute drept imperfecte calitativ de către sistemul monocit-macrofag din splină, ficat și alte organe.

α α γ γ δ β

5' 3'

gena βeta

ARNm-pre βeta

ARNm-βeta

exces lanț alfa

scădere lanț βeta

hematie hipocromă

△ = gena Beta din talasemie

(■) = exonii care vor fi citiți de ARN mesager

(□) = intronii care nu participă la transcripție

$Beta^+$ $Beta^+$ talasemie = defect de excizie a intronilor

$Beta^0$ $Beta^0$ talasemie = defect de citire a exonilor

Fig. 4.5 — Anomalii genetice în beta-talasemie.

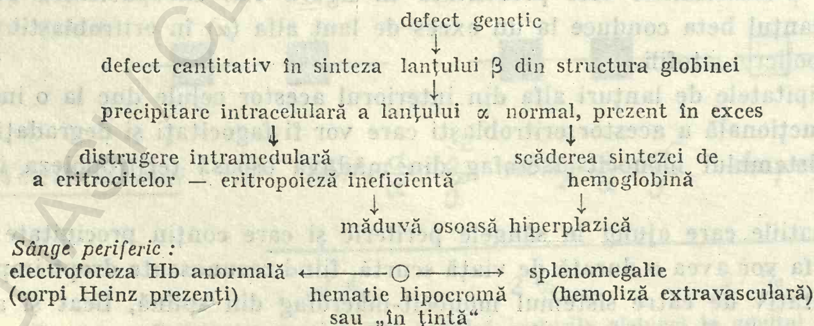


Fig. 4.6 — Fiziopatologia beta-talasemiilor.

Astfel, anemia care apare, rezultă din combinaţia unei eritropoieze medulare ineficiente cu o hemoliză periferică. Răspunsul la această anemie şi la eritropoieza ineficientă este o hiperplazie eritroidă masivă, explicând modificările osoase care afectează craniul şi oasele lungi.

Beta-talasemia majoră (anemia Cooley)

Această boală nu este prezentă la naştere, deoarece producţia de hemoglobină fetală (Hb F) nu este afectată. Sugarul devine profund anemic (concentraţia de Hb 2,5—6,5 g/dl) cu un icter moderat, în primele luni de viaţă — în momentul în care Hb F trebuie să fie înlocuită de Hb adultă (Hb A). La anemie şi icter se adaugă tulburări de creştere şi mărirea abdomenului prin hepatosplenomegalie tumorală.

Dacă nu se instituie programul de transfuzii, creşterea copilului este întârziată, abdomenul devine din ce în ce mai mare cu o musculatură hipotonă şi apar deformări ale scheletului, datorită expansiunii ţesutului eritropoietic.

Modificările de schelet determină „faciesul" caracteristic — talasemie, cu boselarea oaselor frontale şi parietale, mărirea oaselor maxilare care cauzează anomalii de implantare a dinţilor, uneori cu aspecte monstruoase şi ocluzia cu dificultate a cavităţii bucale.

Oasele lungi şi oasele mâinii prezintă o corticală subţire. Fracturile oaselor lungi sunt frecvente. Radiografia calotei poate descrie un aspect caracteristic cu lărgirea spaţiilor diploice şi striaţiuni radiale în osul subperiostal (aspect de craniu „păros"). Distrucţia excesivă a hematiilor (datorită depozitării intracelulare a lanţului alfa în exces), conduce la mărirea considerabilă a splinei şi aceasta la agravarea anemiei, deoarece reţine în cordoanele Billroth, un număr crescut de hematii, determină o mărire a volumului plasmatic şi apariţia în final, a hipersplenismului secundar, cu o scurtare şi mai importantă a duratei de viaţă a hematiilor.

Hipersplenismul cauzează de asemenea neutropenie şi trombocitopenie.

Fierul absorbit din intestin este excesiv şi împreună cu cel adus în organism prin politransfuzarea regulată a pacientului (fiecare unitate de sânge conţine 200 mg fier) contribuie la apariţia hemosiderozei, care poate fi cauză de deces la aceşti pacienţi cu talasemie Cooley, la vârsta de 10—20 ani.

Depozitarea de fier determină ciroză hepatică, diabet bronzat, leziuni miocardice cu aritmii severe şi insuficienţă cardiacă congestivă. Hemosideroza produce şi disfuncţie endocrină cu tulburări de creştere la pubertate şi o dezvoltare insuficientă a caracterelor sexuale secundare. Examinarea frotiului de sânge periferic este deosebit de importantă. Apar hematii microcitare, hipocrome (palide), care prezintă modificări de mărime şi formă, precum şi hematii „în ţintă".

Sideremia este crescută, capacitatea totală de legare a fierului este scăzută iar indicele de saturare cu fier este mare, transferina fiind aproape complet saturată. Electroforeza Hb arată procentul mai mare de 50% de Hb F (vezi tabelul 4.5).

HbA ($\alpha_2\beta_2$) este redusă sau absentă în funcţie de varianta de beta-talasemie (β^0 sau β^+).

Tratamentul formei beta-talasemie majoră

Nu este posibil, să influenţăm în mod apreciabil producţia de lanţuri de globină, de aceea se vor face regulat transfuzii, la 4—6 săptămâni, pentru a menţine valoarea Hb la 11 g/dl. Cu această valoare a Hb, copilul creşte, se maturează normal şi poate duce o viaţă obişnuită.

S-a dovedit că începerea transfuziilor în stadii precoce previne instalarea anomaliilor osoase care sunt de fapt, consecinţa hipoxiei (hipoxia stimulează expansiunea eritropoiezei). Dacă splina este considerată mărită şi se dovedeşte că o parte din hematiile transfuzate sunt reţinute intrasplenic, splenectomia este indicată.

Un aspect modern al tratamentului este administrarea de chelatori de fier — Desferal (desferioxamina) — pentru prevenirea hemosiderozei. Acest medicament este administrat subcutanat, folosind eventual o seringă automată.

Tratamentul îmbunătăţeşte net durata de viaţă a pacienţilor. Nu trebuie uitată suplimentarea medicaţiei cu acid folic.

Diagnosticul prenatal al beta-talasemiei

Diagnosticul prenatal al formei homozigote poate fi stabilit prin prelevarea unei probe de sânge de la făt, în săptămâna 18—20 de viaţă intrauterină.

Reticulocitele sunt analizate pentru producţia de lanţ beta şi diagnosticul de beta-talasemie forma homozigotă — este pus dacă producţia lanţului beta este absentă sau marcat redusă.

Pacientele sunt cele care vor decide asupra avortului fătului homozigot. Diagnosticul prenatal se poate stabili mult mai precoce în săptămîna 9—11, prin cercetarea directă a ADN din amniocite coriale — folosind probe de oligonucleotide complementare pentru mutaţiile specifice.

Talasemie beta intermedia

Cei mai mulţi pacienţi cu această formă clinică au o stare generală relativ bună şi necesită transfuzii numai în cazul infecţiilor intercurente. Aspectele clinice includ : modificări scheletale, splenomegalie (când devine importantă se indică splenectomie), ulcere gambiere recurente şi hemosideroză la adult, datorită absorbţiei crescute de fier şi hemolizei hematiilor imperfecte.

Tabloul clinic al talasemiei intermediar este caracteristic atât pentru beta-talasemie forma homozigotă, cât şi pentru formele rezultate din interacţiunea beta-talasemiei cu alte anomalii genetice (exemplu : alfa talasemia, delta-beta talasemia şi Hb Lepore).

Alfa-talasemiile

Alfa-talasemiile sunt anomalii genetice întâlnite cu frecvenţă mare în sud-estul Asiei (Tailanda, Indonezia, bazinul mediteranean, Orientul Mijlociu şi Africa de Vest). Cazuri sporadice au fost descrise la toate grupele rasiale.

Aşa cum a fost menţionat anterior, pentru lanţurile alfa din structura globinei există 4 gene, localizate pe perechea cromozomială 16, moştenite de la ambii părinţi. În marea majoritate a cazurilor, alfa talasemiile au la bază

deleția uneia sau mai multor gene. Manifestările clinice sunt corelate direct cu numărul genelor alfa, care au suferit un proces de deleție.

Afectarea unei singure gene sau chiar a două gene din cele patru care codifică lanțurile alfa, induce o stare asimptomatică, cu modificări hematologice minore. Deleția a trei gene determină boala cu Hb H. Când toate genele suferă deleție apare sindromul de hidrops fetal cu Hb Bart.

Există două varietăți principale de cromozomi anormali (vezi figura 4.7). În prima varietate, este afectată una din cele două gene alfa de pe cromozomul 16 (este denumită α^+ talasemie). În cea de-a doua, ambele gene de pe același cromozom suferă deleție rezultând α^0 talasemia.

α^+ *talasemia* (deleția unei singure gene)

Apare atunci când defectul interesează numai o singură genă din cele patru. Mai este denumită și forma α^+ heterozigotă.

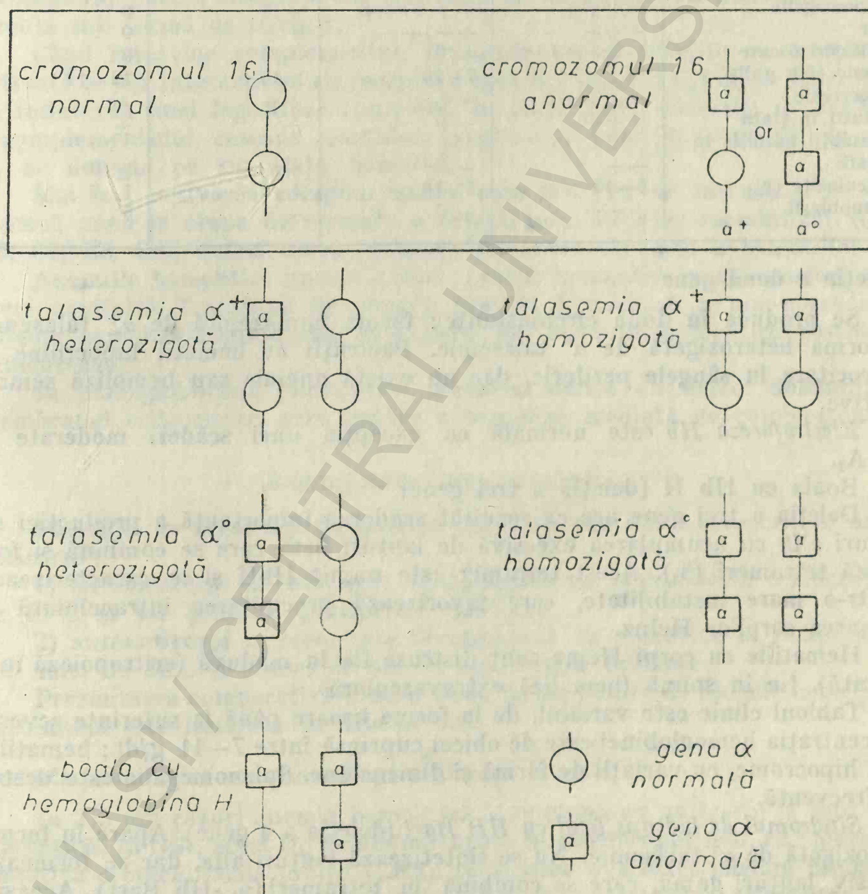


Fig. 4.7 — Modul de dispunere a genelor anormale pe cromozomul 16 în diferitele variante de α-talasemii.

Pacienţii sunt asimptomatici, dar pot prezenta uneori, o anemie uşoară. În 15% din cazuri, pot apărea pe frotiul de sânge periferic hematii hipocrome şi microcitare.

Tabelul 4.5

Aspecte comparative ale formelor clinice de β-talasemie

	Majora	*Intermedia*	*Minora*	*Minima*
Severitatea manifestărilor	++++	++	+/±	±/0
Genetica	homozigoţi	homozigoţi, rareori heterozigoţi	heterozigoţi	heterozigoţi
Electroforeza hemoglobinei	HbF în exces HbA_2=4–10%	HbF = 6–12% HbA_2=3,5–7%	HbF = 1–5% HbA_2=3,5–7%	HbF = 1% HbA_2=3,5–7%
Splenomegalie	++++	+++/++	+/0	0
Icter	+++	++/+	0	0
Modificări osoase	++++/++	+/0	+/0	0
Anemie (Hb g/dl)	<7	7–10	>10	12–14
Hipocromie	++++	+++	++	+
Hematii în ţintă	+++	++	+	±
Granulaţii bazofile în hematii	++	+	+	±/0
Reticulocite (%)	5–15	3–10	2–5	1–2
Normoblaşti	+++	+/0	+/0	0

Deleţia a două gene

Se produce în două circumstanţe : forma homozigotă de $\alpha^{\pm}$ talasemie şi forma heterozigotă de α° talasemie. Pacienţii au hematii hipocrome şi microcitare în sângele periferic, dar nu există anemie sau hemoliză semnificative.

Electroforeza Hb este normală cu excepţia unei scăderi moderate a Hb A_2.

Boala cu Hb H (deleţia a trei gene).

Deleţia a trei gene are ca rezultat scăderea importantă a producţiei de lanţuri alfa cu acumularea excesivă de lanţuri beta care se combină şi formează tetrameri (β_4). Acest tetramer este numit HbH şi se caracterizează printr-o mare instabilitate, care favorizează precipitarea intracelulară şi formarea corpilor Heinz.

Hematiile cu corpi Heinz sunt distruse fie în măduvă (eritropoieză ineficientă), fie în splină (hemoliză extravasculară).

Tabloul clinic este variabil, de la forme uşoare până la suferinţe severe. Concentraţia hemoglobinei este de obicei cuprinsă între 7—11 g/dl ; hematiile sunt hipocrome, cu variaţii de formă şi dimensiune. Splenomegalia este destul de frecventă.

Sindromul de hidrops fetal cu HB Bart (deleţia a 4 gene). Apare în forma homozigotă de α° talasemie. Nu se sintetizează lanţuri alfa, dar se formează excesiv lanţuri gama, care se combină în tetrameri (γ_4 -Hb Bart). Această anomalie genetică este incompatibilă cu supravieţuirea, decesul survenind intrauterin în săptămânile 25—40 sau postnatal precoce.

Anemii hemolitice dobândite

În anemiile hemolitice dobândite, distrugerea eritrocitelor se poate realiza prin două tipuri principale de mecanisme : imunologic și non-imunologic.

ANEMIA HEMOLITICĂ IMUNĂ

Anemia hemolitică imună poate fi definită ca o anemie dobândită care rezultă din distrugerea prematură a eritrocitelor, cauzată de prezența anticorpilor şi/sau complementului pe suprafața hematiei.

Hematiile învelite cu IgG interacționează cu receptorii pentru Fc ai macrofagelor și vor fi complet sau parțial fagocitate. Când fagocitoza este incompletă, partea restantă din eritrocite se va detașa de macrofage și va circula sub formă de sferocit.

Când intervine complementul, hematiile vor fi învelite cu fracția C_3 activată şi vor interacționa cu receptorii specifici (pentru C_3) de pe macrofage cu inducerea unei fagocitoze complete. În majoritatea cazurilor de activare a complementului, cascada reacțiilor, progresează până în momentul în care C_3 se depune pe suprafața hematiei.

Mai rar, activarea complementului este deosebit de intensă și se desfășoară până la etapa de formare a complexului de atac membranar (C5b, C6, C7, C8, C9), având drept rezultat liza intravasculară a hematiilor.

Anemiile hemolitice imune includ : reacții hemolitice post-transfuzionale (vezi capitolul Transfuzii de sânge), anemia hemolitică a nou-născutului, anemia hemolitică autoimună și o parte din anemiile hemolitice postmedicamentoase.

În hemoglobinuria paroxistică nocturnă există un defect dobândit al membranei eritrocitare, care induce o hemoliză mediată de complement.

Anemii hemolitice autoimune

Pacienții cu acest tip de anemie pot prezenta două categorii de autoanticorpi :

1) autoanticorpi la cald, care reacționează cu hematiile la temperatura de 37°C și nu produc aglutinarea acestora.

2) autoanticorpi la rece, care reacționează cu hematiile la temperaturi mai mici de 32°C și induc, de obicei, aglutinarea acestora.

Prezentarea comparativă a celor două forme clinice de anemie hemolitică autoimună este ilustrată în tabelul 4.6.

Anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la cald

În 2/3 din cazuri anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la cald este idiopatică. În rest, acest tip de anemie apare în cadrul unor boli, ca : leucemia limfatică cronică, boala lupică (LES), teratoame ovariene, mielom multiplu, limfoame. La majoritatea pacienților, natura antigenului eritrocitar este necunoscută, dar într-un procent mic de cazuri, poate fi identificat un antigen din sistemul Rh.

Tabelul 4.6

Anemiile hemolitice autoimune cu anticorpi la cald și la rece (prezentare comparativă)

	Anemie hemolitică la cald	Anemie hemolitică la rece
Vârsta	30–60 ani	50–80 ani
Sex	F > M	M > F
Hemoliza	Extravasculară	Intra- și/sau extravasculară
Anticorpi Temperatura optimă Ig Fixarea complementului	 38°C IgG Nu	 32°C IgM Da
Test Coombs direct IgG Complement	 + +/–	 – +
Antigen	Sistemul Rh (în unele cazuri)	I/i
Tratament Corticoterapia Splenectomia Imunosupresoare Evitarea frigului	 60% rezultate bune 60% rezultate bune Rezultat incert Ineficientă	 Ineficientă Ineficientă Probabil eficiente Eficientă

Prezentarea clinică este extrem de variabilă. O parte din pacienți debutează cu o anemie acută severă și au o evoluție gravă. Alți pacienți sunt asimptomatici sau prezintă manifestări clinice minore ce însoțesc o anemie medie cronică sau chiar o stare de hemoliză compensată. Icterul este moderat și splenomegalia este prezentă în majoritatea cazurilor.

Datele hematologice includ : anemie, prezența sferocitelor pe frotiu, reticulocite crescute, normoblaști în sângele periferic, leucocitoză cu neutrofilie. Prin testul Coombs direct se poate determina IgG și eventual, complementul pe suprafața hematiilor.

La cei mai mulți pacienți, hemoliza poate fi influențată prin tratament cu corticosteroizi, care sunt indicați inițial în doze mari. Dacă nu există răspuns terapeutic la corticoterapie, sau dacă reducând doza de prednison, hemoliza reapare, se indică splenectomia sau terapia imunosupresivă cu medicamente ca imuranul (azathioprină) și ciclofosfamida.

Anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la rece

Boala aglutininelor la rece

Acest tip de anemie este mai puțin întâlnită comparativ cu anemia hemolitică imună la cald. Există forme idiopatice și forme secundare unor afecțiuni ca : limfoame maligne, boli de colagen, pneumonia cu mycoplasma.

Manifestările clinice apar în urma expunerii la frig, tegumentele fiind cel mai des afectate.

Pot fi prezente fenomene de tip Raynaud sau acrocianoză (tegumente reci, de culoare albastru-violaceu, cu parestezii la nivelul mâinilor, picioarelor, nasului şi lobului urechii). Acrociaboza se datorează aglutinării hematiilor în vasele din piele. Obișnuit, pacienții prezintă hemoliză extravasculară cronică, cu grade variate de distrucție intravasculară a hematiilor.

O mică parte din bolnavi poate dezvolta o hemoliză intravasculară brutală, cu hemoglobinurie declanșată de expunerea la frig. Testul Coombs direct va fi pozitiv pentru componentele complementului şi negativ pentru imunoglobuline.

Frotiurile de sânge periferic, recoltate la temperatura camerei, descriu hematii aglutinate în fişicuri. Aglutinina la rece din forma idiopatică de boală este un anticorp de tip IgM monoclonal, cu specificitate pentru antigenul — I — din membrana hematiei. Titrul anti-I la 4°C poate fi foarte mare 1/2000—1/500 000 (normal 1/40—1/40).

Rar, pacienții care au pnemonie cu Mycoplasma sau mononucleoză infecțioasă dezvoltă o boală autoimună cu anticorpi la rece, datorită producției de IgM policlonale care vor reacționa atât cu antigenul I cât și cu antigenul i din membrana hematiei.

În boala cronică a aglutininelor la rece, crizele de hemoliză pot fi prevenite, prin schimbarea locului de viață și de muncă al pacientului. Dacă este necesar se administrează imunosupresoare : clorambucil (Leukeran) sau ciclofosfamidă (Endoxan).

Hemoglobinuria paroxistică la rece

Această boală rară este produsă de un anticorp de tip IgG cu specificitate pentru antigenul P din membrana hematiei. Acest anticorp capabil de a lega complementul este denumit Donath-Landsteiner. Pacienții suferă episoade acute de hemoliză intravasculară cu hemoglobinurie marcată când sunt expuși la temperaturi joase.

Diagnosticul se bazează pe studii serologice care demonstrează prezența acestui tip particular de anticorp. O metodă rapidă de recunoaștere constă din incubarea hematiilor pacientului cu ser la 0—4°C și apoi încălzirea acestui amestec (hematii și ser) la 37°C.

În prima etapă, la 4°C, anticorpii se fixează pe hematii, dar liza acestora se produce numai la temperatura de 37°C.

Din acest motiv, anticorpii Donath-Landsteiner mai sunt numiți și anticorpi bifazici.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN)

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă este o anemie hemolitică cronică dobândită, care are la bază o sensibilitate crescută a eritrocitelor la constituenți plasmatici normali (complement și properdină) și care se caracterizează prin hemoglobinemie și hemosiderinurie persistentă și episoade de hemoliză acută cu hemoglobinurie.

Mecanismul de producere al HPN poate fi explicat printr-o mutație în celulele stem din măduva osoasă. Ca urmare, se formează o clonă care are un avantaj de creștere față de celelalte celule normale. Aceasta tinde să ocupe teritorii din ce în ce mai mari, proces care a fost asemănat cu cel de leucemie.

Din această clonă iau naştere trei sisteme celulare anormale : eritrocite, leucocite şi trombocite cu defect de membrană, care le face foarte sensibile la liza prin complement.

Boala afectează adulţii tineri. Debutul este insidios şi tabloul clinic variabill Caracteristica bolii este apariţia crizelor hemoglobinurice în timpul somnului sau dimineaţa, la trezire, la bolnavi cu anemie hemolitică cronică sau aparent sănătoşi. Frecvenţa şi intensitatea crizelor variază de la caz la caz. Rareori au un aspect dramatic, de şoc hemolitic. Mai frecvent, sunt discrete şi trec neobservate, dacă nu se remarcă culoarea neagră a urinilor, dimineaţa, care se normalizează în cursul zilei. O parte din bolnavi se prezintă la medic pentru repetate crize de dureri abdominale, ca urmare a unor tromboze mezenterice mici.

Anemia poate fi moderată sau severă, însoţită de leucopenie şi trombocitopenie (singura anemie hemolitică cu leucopenie). Ca urmare a hemolizei intravasculare se produce hemoglobinurie cu hemosiderinurie constantă şi persistentă chiar în afara crizelor.

Pierderile zilnice de fier variază între 1—15 mg în timpul crizelor hemoglobunurice, pierderile de fier sunt mult mai mari. Deficitul de fier poate agrava anemia.

Tabloul clinic al HPN poate fi complicat de apariţia infecţiilor, crizelor aplastice şi trombozelor. Acestea din urmă apar mai frecvent după crizele hemolitice în teritoriul port, mezenteric, renal, cerebral sau al membrelor. Diagnosticul acestui tip de anemie are la bază susceptibilitatea la liză a hematiilor, atunci când sunt incubate cu ser autolog, proaspăt acidifiat (testul Ham). Mai poate fi utilizat testul cu sucroză.

Tratamentul are următoarele obiective : corectarea anemiei, reducerea hemolizei, prevenirea şi tratarea complicaţiilor. Transfuziile cu eritrocite spălate amelioreazā anemia şi reduc hemoliza, de aceea constituie cea mai valoroasă metodă de tratament. Transfuziile cu sânge integral sunt contraindicate, întrucât componenţii plasmatici accelerează procesul hemolitic.

Perfuziile cu Dextran se folosesc în crizele acute pe perioade scurte şi uneori, suprimă crizele hemolitice (probabil prin legarea properdinei). Se poate administra fier pentru corectarea deficitului dar cu mare prudenţă, deoarece poate precipita crizele hemolitice.

Acidul folic este util în multe cazuri, când apare deficitul prin consum. Mai nou, se încearcă transplantul de măduvă osoasă. În unele cazuri, HPN poate să apară în cursul evoluţiei unei anemii aplastice, să o preceadă sau să se dezvolte după vindecarea acesteia.

Uneori, HPN poate evolua spre o leucemie acută. De altfel, fosfataza alcalină leucocitară (FAL) este 0, aspect întâlnit numai în leucemia granulocitară cronică şi în leucemia acută mieloblastică.

Sunt autori care îşi pun întrebarea dacă HPN nu este un posibil „candidat" la sindromul mieloproliferativ.

Boala hemolitică a nou-născuţilor

Boala hemolitică a nou-născutului este o afecţiune complexă care apare la făt şi nou-născut şi care are la bază o incompatibilitate de grup sanguin între copil şi mamă, cu imunizare consecutivă.

Izoanticorpii eritrocitari formați la mamă traversează bariera placentară și produc hemoliza la făt.

Clinic, boala se manifestă prin : anemie de tip hemolitic, hiperplazie eritroblastică în măduva osoasă, ficat și splină, icter cu hiperbilirubinemie indirectă în primele 24 –36 ore de viață, edeme, hepatosplenomegalie, sindrom hemoragic, convulsii.

Testul Coombs, direct este pozitiv. Pe frotiul de sânge periferic se descriu : reticulocitoză, număr crescut de normoblaști, macrocitoză, policromatofilie, sferocitoză. Complicația cea mai gravă o constituie encefalopatia hiperbilirubinică (icterul nuclear) care apare când bilirubina indirectă are o valoare de 20–25 mg/dl.

Cea mai frecventă imunizare se produce în sistemul Rh. Boala poate fi suspectată când femeia a avut în antecedente avorturi spontane, nașteri de feți morți sau copii cu boală hemolitică izoimună.

Profilaxia icterului hemolitic în cazul incompatibilității din sistemul Rh se face prin administrarea de Ig umane specifice anti-D după primul contact al mamei cu antigenul.

Dacă la naștere, hemoglobina este sub limita inferioară de 13,5 g/l se indică de urgență exsanguinotransfuzia (aceasta se mai indică și în cazul în care bilirubina depășește 20 mg %). Această metodă are două avantaje :

1) înlocuiește sângele Rh^{+} al nou-născutului cu sânge Rh-, care nu va mai reacționa cu anticoprii anti-D ;

2) previne apariția icterului nuclear, prin menținerea concentrației bilirubinei sub 20 mg%.

De menționat că monitorizarea atentă a bilirubinei indirecte este obligatorie, uneori, fiind necesare mai multe exsanguinotransfuzii.

ANEMII HEMOLITICE NON-IMUNE

Cauzele cele mai frecvente de anemii hemolitice non-imune sunt prezentate în tabelul 4.7.

Tabelul 4.7

Anemii hemolitice non-imune

A) *Leziunea mecanică a hematiilor*
Fragmentarea hematiilor datorită unor anomalii la nivelul inimii și vaselor mari : proteze valvulare aortice, boala aortică severă, anevrism disecant extensiv de aortă
Anemia hemolitică microangiopatică : sindrom hemolitic uremic, purpura trombotică trombocitopenică, CID, hipertensiunea arterială cu evoluție malignă, metastaze maligne, hemangiom gigant cavernos
Hemoglobinurie de marș
B) *Arsuri*
C) *Infecții*
Septicemia cu Clostridium welchii sau cu variați coci, leptospiroza, malaria, toxoplasmoza, bartoneloza și babesioza
D) *Medicamente, substanțe chimice, veninuri*
Medicamente oxidante, chimicale pe bază de arsenic, veninul de la anumite specii de păianjeni și șerpi
E) *Hipersplenism*

Anemii hemolitice induse de medicamente

Orice medicament care afectează componenţii structurali ai hematiei sau activitatea funcţională a acestora, poate cauza reducerea duratei de viaţă a eritrocitelor. De aceea, nu este surprinzător că un număr mare de medicamente sunt citate ca fiind capabile să cauzeze hemoliza.

În diagnosticul acestui tip de anemie hemolitică este necesară o anamneză atentă şi repetată privind expunerea la medicamente sau substanţe chimice. Modul precis de acţiune al medicamentelor asupra hematiilor nu este cunoscut, dar pot fi descrise cinci tipuri de acţiuni posibile :

1. anumite substanţe chimice, cum ar fi benzenul, toluenul, saponina dizolvă componenţii lipidici din membrana hematiei, care devine astfel susceptibilă la liză.

2. anumite medicamente cum ar fi : primaquina, sulfonamidele şi fenacetina — oxidează şi denaturează hemoglobina precum şi alţi componenţi ai celulei, la persoanele cu deficienţă de G6PD şi alte enzime ale sistemului redox. Totuşi, dacă aceste medicamente sunt date în cantitate mare, acestea pot afecta chiar şi hematiile cu un conţinut enzimatic normal. Când sunt administrate în doză obişnuită, două medicamente oxidante (ex. — dapsona şi sulfsalazina) poate să apară hemoliză la un număr mare de pacienţi.

3. Există medicamente care se combină cu componenţi de suprafaţă ai hematiei şi generează complexe care acţionează ca antigenă. Se va forma un anticorp faţă de acest antigen care va reacţiona cu complexul medicament-component din membrana hematiei, cu liza consecutivă a eritrocitului. Penicilina, când este dată în doză mare poate, ocazional, să producă anemie hemolitică prin acest mecanism (fenomenul de „penicinilizare" din anemia hemolitică dobândită).

4. Anumite medicamente cum ar fi stibofenul, devin antigenice, după ce s-au combinat cu anumite proteine serice. Anticorpii, care sunt produşi, formează complexe antigen-anticorp, care vor fi absorbite pe suprafaţa hematiei. Aceste complexe vor activa complementul care cauzează liza hematiilor încărcate inocent cu complexe imune (fenomenul de „innocent bystander").

5. Metil-dopa, acidul mefenamic şi acidul flufenamic constituie elementele „trigger" ale unei anemii hemolitice autoimune cu anticorpi la cald, prin efectul inhibitor pe care-l au asupra populaţiei T de limfocite supresoare, cu activarea consecutivă a limfocitelor B.

Leziunea mecanică a hematiilor

Când hematiile sunt supuse unei traume mecanice excesive în sistemul cardiovascular se poate produce o scurtare a duratei de viaţă a acestora prin fragmentare şi liză, independent de elementele proprii eritrocitare (membrană, hemoglobină, enzime).

Uneori, leziunea mecanică a hematiilor este suficient de severă pentru a produce hemoliza intravasculară brutală cu hemoglobinurie, hemoglobinemie, hemosiderinurie. Diagnosticul acestui tip de anemie hemolitică este stabilit prin examinarea atentă a frotiului de sânge periferic.

Pe frotiu sunt descrise numeroase hematii fragmentare, denumite schizocite. Schizocitul este o hematie, care în urma traumei mecanice intravasculare și-a pierdut o parte din membrană și citoplasmă. Astfel, pot rezulta forme bizare de schizocite, cele mai des întâlnite aspecte fiind hematii „în semilună", „coif", „triunghi", sau microsferocite.

Ca model de leziune mecanică a hematiei se poate menționa anemia hemolitică din coagularea intravasculară diseminată, forma acută, când eritrocitele sunt fragmentate la nivelul trombilor de fibrină din microcirculație.

Capitolul 5

MACROCITOZA ŞI ANEMIILE MACROCITARE

Macrocitoza şi anemiile macrocitare se pot întâlni într-o varietate de boli. În unele condiţii asociate cu macrocitoza precursorii eritroblastici au o morfologie normală (eritropoieza normoblastică) iar în altele, prezintă anomalii morfologice asemănătoare cu cele din deficienţa de vitamină B_{12}. Măduva osoasă ce conţine acest tip anormal de eritroblaşti este sediul unei eritropoieze denumită megaloblastică. În cursul investigaţiilor efectuate pentru stabilirea etiologiei anemiei macrocitare, este deseori util să determinăm tipul de eritropoieză, prin examinarea frotiurilor de măduvă osoasă.

Eritropoieza megaloblastică

Cauzele eritropoiezei megaloblastice sunt :

a) Deficienţa de vitamina B_{12} sau de acid folic.

b) Anomalii ale metabolismului vitaminei B_{12} sau al folaţilor.

c) Anomalii biochimice independente de vitamina B_{12} şi folaţi.

Eritropoieza megaloblastică este caracterizată prin prezenţa unor precursori anormali ai eritrocitelor, denumiţi megaloblaşti. Megaloblastul este o celulă cu un diametru mult mai mare decât al normoblastului, cu cromatina nucleară fin dispersată. Nucleul mare apare disproporţionat de tânăr în comparaţie cu citoplasma eritroblastului, ceea ce denotă un asincronism evident de maturaţie între nucleu şi citoplasmă.

În măduva osoasă sunt prezenţi megaloblaşti, metamielocite gigante, care sunt de două ori mai mari decât metamielocitele normale, iar nucleul are aspect de potcoavă. Nesegmentatele pot fi de asemenea gigante, cu nucleul mare, aşezat la periferie, cu tendinţa la segmentare. Anomalii morfo-

logice se pot descrie și în megacariocite, care sunt mult mai mari și polilobate, păstrând și penru această serie asincronismul de maturație între nucleu și citoplasmă.

Megaloblaștii suferă în măduva osoasă modificări importante ale proliferării celulare, de aceea mulți din megaloblaștii maturi (policromatofili) sunt fagocitați și degradați de macrofagele locale. Cu toate că măduva osoasă prezintă o hiperplazie eritroblastică, ea este în mare parte ineficientă. În ansamblu, torn-over-ul seriei eritroblastice este suboptimal, astfel că în sângele periferic ajunge un număr mic de hematii și se instalează o anemie de grade variate. Multe mielocite și metamielocite sunt distruse la nivelul măduvei osoase, demonstrând o granulopoieză ineficientă, cu apariția neutropeniei în sângele periferic.

Modificările megaloblastice se observă când sinteza de ADN este perturbată, dar baza biochimică a anomaliilor morfologice rămâne necunoscută.

În deficiența de vitamina B_{12} și folați, modificările megaloblastice nu se limitează numai la măduva osoasă, fiind afectate și o serie de celule epiteliale de la nivelul mucoasei bucale, nazale, limbii, tractului urinar, jejunului, vaginului și colului uterin.

Tabloul sanguin la pacienții cu hematopoieză megaloblastică

Unii pacienți au un volum al hematiei (VEM) crescut, fără a prezenta însă anemie. Totuși, dacă li se corectează defectul de bază, nivelul de hemoglobină crește, indicând că aceasta din urmă se găsea sub valorile corespunzătoare. La alți pacienți volumul mare al hematiei este asociat cu grade variate de anemie. Numărul absolut de reticulocite poate fi redus, normal sau chiar ușor crescut, dar valoarea lui este mult mai mică dacă este raportat la populația crescută de precursori eritroblastici. Durata de viață a hematiilor este ușor redusă. Anemia este în principal datorată ineficienței eritropoiezei megaloblastice. Pe frotiurile de sânge periferic se observă hematii de talie mare, macrocite și ovale în formă. De asemenea, pe frotiu se poate descrie aspectul de anizocitoză cu poikilocitoză.

La pacienții cu hematopoieză megaloblastică neutrofilele circulante prezintă un aspect caracteristic: hiperpigmentarea nucleului. În condiții normale mai puțin de 3% din granulocitele neutrofile au un nucleu cu 5 sau mai mulți lobuli, dar în deficiența de vitamina B_{12} și folați, un procent ridicat de neutrofile sunt hipersegmentate, nucleul lor având 8–10 lobuli. Hipersegmentarea nu este un semn morfologic specific pentru hematopoieza megaloblastică, deoarece poate apare și în anemia feriprivă sau în anemia din insuficiența renală, chiar dacă în aceste cazuri depozitele de vitamina B_{12} și folați sunt normale. Neutrofilele hipersegmentate din sângele periferic nu provin din metamielocitele gigante, ci din precursori cu aspect normal. Când modificările megaloblastice sunt severe, apar neutropenia și trombocitopenia (datorită granulocitopoiezei și trombocitopoiezei ineficiente).

Anemiile megaloblastice
(anemiile macrocitare cu eritropoieză megaloblastică)

DEFICIENȚA DE VITAMINĂ B_{12}

Aspectele biochimice și nutriționale ale vitaminei B_{12}

Molecula de vitamina B_{12} are o structură asemănătoare hemoglobinei, formată dintr-un macroinel porfirinic, centrat pe un atom de cobalt, de care este legată o grupare de tip adenozinic și o grupare cian, pentru cianco-balamină, sau hidroxi-, pentru hidroxicobalamina — cele două forme stabile, folosite ca medicament. Coenzimele active la nivel celular sunt metil-cobalamina și 5-dezoxiadenozilcobalamina.

Mecanismele biochimice care stau la baza manifestărilor clinice din deficiența de vitamina B_{12} (anemie, neuropatie periferică și degenerescența subacută a cordoanelor posterioare ale măduvei spinării) sunt încă insuficient cunoscute. La om, au fost identificate două reacții dependente de vitamina B_{12} :

1) Sinteza metioninei din hemocisteină — o reacție care necesită nu numai metilcobalamina și o coenzimă, N^5-metil-tetrahidrofolat.

2) O etapă în catabolismul propionatului : transformarea metilmalonil CoA în succinil CoA.

Relațiile între funcțiile vitaminei B_{12} și consecințele metabolice ale deficienței acestei vitamine nu au fost bine stabilite, dar este evident că sunt perturbate sinteza ADN și sinteza mielinei. În sinteza ADN au fost propuse pentru vitamina B_{12} două roluri posibile :

a) Ipoteza „capcanei" metiltetrahidrofolatului (vezi fig. 5.1) care susține că perturbarea sintezei ADN este consecutivă afectării metabolismului folaților. Ca o consecință a perturbării reacției 1) N^5-metiltetrahidrofolatul nu poate fi transformat în tetrahidrofolat și va fi sechestrat în această formă. Apare astfel o deficiență a coenzimei necesare pentru sinteza acidului timidilic, datorită scăderii disponibilității 5, 10-metilentetrahidrofolatului.

b) Vitamina B_{12} ar putea avea un rol în conversia ribonucleotidelor în dezoxiribonucleotide.

Transformarea dezoxiuridilatului în timidilat constituie o etapă esențială în sinteza ADN ; când această etapă este alterată apare hematopoieza megaloblastică.

Metionina este necesară atât pentru producerea de colină și fosfolipide ce conțin colina, cât și pentru metilarea proteinei bazice a mielinei. Ca o consecință a afectării reacției 2) se acumulează în țesuturi, metilmalonil CoA și precursorul său, propionil CoA, cu formarea unor acizi grași anormali, cu număr neobișnuit de atomi de carbon, care vor fi încorporați în lipidele neuronale. Astfel, vor fi explicate manifestările neurologice din deficiența de vitamină B_{12}, care nu sunt influențate prin administrarea de acid folic. În deficiența de vitamina B_{12}, excreția urinară de metilmalonat depășește 300 mg/zi (valori normale : 9 mg/24 ore).

O altă reacție de interes clinic este degradarea produsului de metabolism al histidinei, acidul formiminoglutamic, în prezența tetrahidrofolatului. Interferența cu acest sistem de catabolizare nu are efecte morbide, dar poate

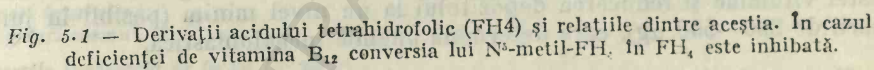


Fig. 5·1 — Derivaţii acidului tetrahidrofolic (FH4) şi relaţiile dintre aceştia. În cazul deficienţei de vitamina B_{12} conversia lui N^5-metil-FH. în FH_4 este inhibată.

fi folosită ca test de diagnostic pentru deficienţa de folaţi. Când tetrahidrofolatul este în cantitate insuficientă pentru a accepta gruparea formimino, acidul formimino-glutamic (FIGlu) se acumulează în urină, unde este detectat cu uşurinţă.

Vitamina B_{12} nu este prezentă în plante, fiind în întregime produsă de bacterii. Ierbivorele obţin vitamina B_{12}, în special prin sinteza acesteia de către bacteriile din rumenul lor ; alte animale şi omul îşi asigură necesarul, prin consumul de carne. Cantitatea medie de vitamina B_{12} într-o dietă normală este de aproximativ 5 µg/zi.

Dintr-un microgram de vitamină B_{12} conţinută în carne, un procent de 70% este absorbit intestinal. Dacă proporţia de vitamină B_{12} din alimentaţie este crescută, absorbţia intestinală scade proporţional. Cantitatea maximă de vitamina B_{12} care poate fi absorbită la o singură masă este de 2—3 µg.

Pentru absorbția acestei vitamine este necesară combinarea obligatorie cu factorul intrinsec. Acest factor are rolul de a transporta vitamina B_{12} la nivelul celulelor epiteliale din jumătatea distală a intestinului subțire.

Factorul intrinsec (Castle) este sintetizat de aceleași celule care produc acidul clorhidric, respectiv celulele parietale gastrice, din corpul și fundul stomacului. Din punct de vedere chimic, factorul intrinsec este o glicoproteină cu greutatea moleculară 44 000 ; fiecare moleculă de factor intrinsec se leagă de o moleculă de vitamina B_{12}. Cantitatea de factor intrinsec din sucul gastric poate fi estimată indirect, prin măsurarea cantității de vitamina B_{12} pe care o poate lega. Nivelul secreției zilnice, în absența oricărui stimul, este de ordinul a 70 000 unități. Secreția bazală de 3 000 unități/oră poate crește de 3—5 ori după administrarea unor substanțe stimulante ale celulelor parietale, cum ar fi histamina și gastrina. Cantitatea de vitamina B_{12} necesară a fi absorbită zilnic, pentru menținerea depozitelor din organism, este de 1—3 μg și doar 1 000—3 000 de unități de factor intrinsec sunt necesare pentru absorbția acesteia. Se poate observa că factorul intrinsec este produs zilnic într-o cantitate excesivă, față de cea necesară pentru absorbția vitaminei B_{12}. Cantitatea minimă de vitamină B_{12} care trebuie obligatoriu absorbită zilnic, pentru menținerea stării de sănătate este mai mică de 0,5 μg.

După absorbția intestinală, vitamina B_{12} ajunge în plasmă unde este în întregime legată de proteinele plasmatice denumite transcobalamine. Există trei tipuri majore de astfel de proteine (transcobalaminele I, II, III) care previn pierderea vitaminei prin urină, transpirație și alte secreții ale organismului. Valorile normale ale vitaminei B_{12} din plasmă sunt : 175—725 pg/ml (în funcție de laborator și metodele folosite).

Vitamina B_{12} este depozitată în ficat, cantitatea stocată fiind de 3—5 mg, la un adult normal. Pierderea acestei vitamine se produce prin urină, materii fecale, descuamarea celulelor epiteliale și excreția biliară.

Rata de pierdere zilnică a vitaminei B_{12} este de aproximativ 0,05—0,1% din cantitatea existentă în organism. Din acest motiv, există o perioadă de latență de 2 ani sau mai mult până la apariția unei boli legate de deficiența acestei vitamine și reducerea depozitului la un nivel minim (posibil în jurul valorii de 300—500 μg), care determină anemie megaloblastică.

Neuropatia indusă prin deficiența de vitamină B_{12}

Pacienții cu deficit de vitamina B_{12} pot prezenta leziuni degenerative ale sistemului nervos. Modificările patologice cele mai frecvente sunt următoarele :

1) Neuropatia periferică
2) Degenerescența subacută combinată a coordoanelor medulare
3) Demielinizarea focală a substanței albe din creier

În degenerescența subacută combinată a cordoanelor medulare există o afectare parcelară a cordoanelor posterioare și laterale, în special la nivelul segmentelor cervicale inferioare și toracice superioare. Termenul de degenerescență subacută a măduvei este impropriu, deoarece debutul simptomelor este de obicei insidios și nu subacut, leziunile cordoanelor posterioare și laterale pot apare separat și nu combinat, iar sindromul poate asocia și leziuni ale emisferelor cerebrale, precum și ale nervilor periferici.

De obicei, în stadiul inițial, simptomele și semnele afectează simetric membrele inferioare. Cele mai comune simptome sunt paresteziile și slăbiciunea musculară. Alți pacienți pot prezenta ataxie, impotență sexuală, pierderea controlului vezicii urinare și al sfincterului anal. O oarecare pierdere a memoriei, o depresie ușoară, iritabilitate, apatie, labilitate emoțională, sunt aspecte relativ comune, dar bolnavii pot prezenta și simptome psihiatrice grave : stupoare, halucinații, paranoia, depresie severă, psihoza maniacală. După administrarea parenterală de vitamina B_{12}, o parte din aceste simptome pot să se amelioreze și starea mentală a pacienților se poate îmbunătăți.

La examenul neurologic, este uneori dificil a diferenția nevritele periferice de leziunile cordoanelor posterioare, deoarece în ambele cazuri reflexele osteotendinoase, sensibilitatea vibratorie și mio-atrokinetice sunt diminuate iar ataxia este prezentă. Totuși, hiperalgezia mușchilor gambieri pledează pentru nevrita periferică, iar aletrarea sensibilității profunde cu menținerea sensibilității superficiale (sindrom pseudotabetic) exprimă afectarea cordoanelor posterioare.

Leziunile cordoanelor laterale ale măduvei spinării se manifestă printr-un sindrom piramidal cu parapareză spastică, exagerarea reflexelor osteotendinoase, prezența semnului Babinski.

Nevrita optică este foarte rară, cu tulburări de percepție a culorilor.

Există situații în care leziunile neurologice nu sunt însoțite de anemie, dar examenul măduvei osoase indică modificări megaloblastice ușoare.

Cauzele deficienței de vitamină B_{12}

Cauzele deficienței de vitamină B_{12} sunt sintetizate în tabelul 5.1.

Tabelul 5.1

Mecanismele și cauzele deficienței în vitamina B_{12}

Aport insuficient
Vegetarianismul
Secreție inadecvată de factor intrinsec
Anemia pernicioasă Biermer
Gastrectomie parțială sau totală
Deficiența congenitală de factor intrinsec (rară)
Consum crescut de vitamina B_{12}
Flora intestinală anormală, diverticulii jejunali multipli, stricturi intestinale, sindrom de ansă „oarbă“
Infestarea cu Diphyllobothrium latum (botriocefal)
Malabsorbție
Boala Crohn, sprue tropical, rezecțiile ileale, malabsorbție congenitală selectivă a vitaminei B_{12} asociată cu proteinurie (sindromul Imerslund-Gräsbeck)

Aportul insuficient de vitamina B_{12}

Vegetarianismul

Deficiența de vitamina B_{12} care rezultă dintr-un conținut scăzut al acesteia în dietă, apare doar la persoanele care nu consumă deloc proteine animale (strict vegetariene). Deși nu există vitamina B_{12} în plante, dieta vegeta-

riană conține probabil o cantitate mică de vitamină ca urmare a contaminării bacteriene. Nivele joase de vitamina B_{12} sunt prezente la 50% din vegetarieni, totuși cea mai mare parte a acestora sunt sănătoși. O mică parte din vegetarieni prezintă anemie megaloblastică sau manifestări neurologice.

Secreție inadecvată de factor intrinsec

Anemie pernicioasă (Biermer)

Etiologie și patogeneză

Anemia pernicioasă este o afecțiune caracterizată printr-o absorbție deficitară a vitaminei B_{12}, datorită unei secreții inadecvate de factor intrinsec, secundară unei gastrite atrofice sau unei atrofii gastrice. Secreția bazală de factor intrinsec este redusă la 0—200 unități/oră și nu este influențată de stimulenți ca histamine. Deficiența de vitamină B_{12} conduce la anemie megaloblastică, manifestări neurologice sau ambele. Boala a fost pentru prima dată descrisă de Thomas Addison, la spitalul Guy din Londra în 1849. Termenul de anemie pernicioasă a fost introdus de Biermer în 1872. Un procent de 20% din pacienți prezintă în familie un caz de anemie pernicioasă, sugerând că factorii genetici ar avea un rol important în apariția acestei boli. Se presupune ca indivizi cu defect genetic ar avea o susceptibilitate pentru dezvoltarea unei atrofii gastrice pe parcursul vieții. În anemia Biermer, anticorpii anticelulă parietală gastrică sunt prezenți la 85% din bolnavi. Mai mult, anticorpii antifactor intrinsec pot fi evidențiați în serul pacienților, în 55% din cazuri, iar în sucul gastric într-un procent de 60%. Totuși, faptul că acești anticorpi nu pot fi detectați în toate cazurile, asociat cu observația ca o parte din bolnavii cu disfuncție tiroidiană prezintă anticorpi antifactor intrinsec în ser, dar nu au deficiență de vitamina B_{12}, sugerează că acești anticorpi nu reprezintă cauza primară a atrofiei gastrice, fiind mai curând o consecință a acesteia. Pe de altă parte, este posibil ca atrofia gastrică să fie rezultatul unor reacții imune mediate celular, declanșate împotriva celulelor parietale precum și a altor celule gastrice.

S-a constatat că, uneori, anemia pernicioasă se asociază cu alte boli cum ar fi : diabetul zaharat, boala Graves, mixedemul, vitiligo.

Toți pacienții cu anemie Biermer au o leziune gastrică, care variază de la o gastrită atrofică severă până la atrofie gastrică. Deoarece atât factorul intrinsec cât și acidul clorhidric sunt produse de aceeași celulă (celula parietală), anemia pernicioasă să se asocieze obligatoriu cu o aclorhidrie rezistentă la histamină și pentagastrină. Astfel, diagnosticul acestei afecțiuni devine improbabil dacă se descoperă cantități apreciabile de acid clorhidric în sucul gastric. Totuși, anemia Biermer nu este prezentă în toate cazurile de gastrită atrofică și aclorhidrie, deoarece indivizii cu aceste anomalii continuă să secrete, probabil, cantități mici de factor intrinsec, suficiente însă pentru a asigura o absorbție adecvată de vitamina B_{12}.

În anemia Biermer, pe lângă producția deficitară de hematii și leziunile nervoase, sunt afectate și alte celule din organism, care au o rată înaltă de diviziune, de la nivelul tractului gastro-intestinal (de la limbă până la colon), pielii, ovarelor, etc. Anemia severă poate complica o afecțiune cardiacă preexistentă.

Aspecte clinice

Anemia megaloblastică de tip Biermer este mai frecventă la populația din nordul Europei; prevalența acestei boli crește cu vârsta, ajungînd la un procent de 1% la persoanele între 70 și 79 de ani. Afecțiunea este de 1,5 ori mai frecventă la femei decât la bărbați.

Debutul bolii este insidios. Simptomele cu care pacientul se prezintă la medic sunt prezentate în ordinea frecvenței în tabelul 5.2.

Tabelul 5.2

Simptomatologie la debut a anemiei Biermer

Simptome de anemie	58%
Parestezii	13%
Tulburări gastro-intestinale	11%
Arsuri ale limbii	7%
Scădere ponderală	5%
Dificultăți la mers	3%
Alte simptome	3%

Dintre tulburările gastrointestinale menționăm: anorexie, greață, vomă, dispepsie, constipație. Limba prezintă modificări caracteristice: roșie, depapilară, netedă, cu un luciu sticlos, dureroasă, uneori ulcerată (glosita Hunter). Unii pacienți pot prezenta stare subfebrilă, hiperpigmentare la nivelul mâinilor (rar), splenomegalie ușoară.

Tegumentele sunt palide, cu o ușoară tentă subicterică (datorită hemolizei intramedulare cu creșterea bilirubinei indirecte), aspre, uscate. Părul și unghiile sunt friabile.

S-a constat o incidență crescută a cancerului gastric la bărbații cu anemie pernicioasă.

Date de laborator

Tabloul hematologic este identic cu cel prezentat la hematopoieza megaloblastică. Valorile hemoglobinei pot fi în limite normale la pacienții diagnosticați precoce, dar se reduc progresiv, pe măsură ce deficiența de vitamină B_{12} se accentuează. Dacă anemia Biermer nu este asociată cu o talasemie minoră sau cu o deficiență de fier, volumul eritrocitar mediu (VEM) este crescut. Măduva osoasă este hipercelulară, iar în cazurile de anemie severă, aproape toate celulele grăsoase medulare sunt înlocuite de celule hematopoietice. Hematopoieza este de tip megaloblastic, cu metamielocite gigante. Pe frotiurile de măduvă colorate Perls, cantitatea de hemosiderină este normală sau chiar crescută.

În serul pacienților, nivelurile bilirubinei indirecte și ale lectic-dehidrogenazei (LDH) pot fi ușor crescute, în principal ca urmare a distrucției intramedulare a eritroblaștilor și mai puțin printr-o hemoliză periferică. Concentrația plasmatică a vitaminei B_{12} este întotdeauna scăzută. Totuși, nivelurile serice scăzute ale vitaminei nu trebuie interpretate ca un element sigur de diagnostic al deficienței de vitamina B_{12}, deoarece pot apare și la o treime din pacienții cu deficit de folați, la unele femei gravide și la persoanele vârstnice. Un procent de 60% din bolnavii cu anemie pernicioasă prezintă concentrație scăzută a folaților eritrocitari.

Diagnosticul pozitiv

Anemia megaloblastică de tip Biermer nu poate fi diagnosticată numai pe elementele furnizate de anamneză și de examenul fizic complet. Davidson (1957) afirmă că nu există nici un simptom sau semn patognomonic pentru diagnosticul de anemie pernicioasă, deoarece astenia, dispneea, paresteziile și glosita cronică atrofică pot apare în ori ce tip de anemie și în special, în carența de fier.

În tabelul 5.3 sunt prezentate principalele teste de diagnostic pentru deficiența de vitamina B_{12}.

Tabelul 5.3

Teste utile în diagnosticul deficienței în vitamina B_{12}

Investiții	*Interpretarea rezultatelor*
Indici eritrocitari	VEM crescut
Frotiu de sânge periferic	Macro-ovalocite, hipersegmentarea granulocitelor neutrofile
Frotiu de măduvă osoasă	Megaloblaști, matamielocite gigante
Concentrația serică de vitamina B_{12}	Scăzută
Nivelul folaților eritrocitari	Normal sau scăzut
Analiza dietei	Absența proteinelor animale în dieta vegetarienilor
Testul Schilling pentru absorbția vitaminei B_{12}	Anormal în anemia Biermer, afecțiunile ileonului terminal și în sindromul de ansă „oarbă"
Tranzit baritat gastro-intestinal	Modificări radiologice ale intestinului subțire în sindromul de ansă „oarbă" și în afecțiunile ileonului terminal
Nivelul factorului intrinsec în sucul gastric	Foarte scăzut sau absent în anemia Biermer

Pentru a stabili cu certitudine diagnosticul de anemie pernicioasă, este necesară evidențierea unui nivel scăzut sau absent al factorului intrinsec în sucul gastric. De obicei, această apreciere se face indirect, prin intermediul testului Schilling (Schilling 1953). Acest test măsoară capacitatea individuală de absorbție a ciancobalaminei administrată oral. Într-o primă etapă se administrează pacientului o doză orală de 1 μg de ciancobalamină marcată cu Co concomitent cu injectarea intramusculară a 1 000 μg de ciancobalamină neradioactivă. Cantitatea de vitamină B_{12} administrată intramuscular va satura proteinele plasmatice transportoare, având drept consecință excreția unei proporții mari de ciancobalamina radioativă în urină. Absorbția vitaminei B_{12} este considerată deficitară, dacă excreția urinară pe 24 de ore a ciancobalaminei radioactive este mai mică de 10% din doza administrată oral. În anemia Biermer, excreția urinară este, de obicei, sub 5%. Dacă testul este anormal, se efectuează a doua etapă, care constă în administrarea orală de factor intrinsec și de ciancobalamină marcată radioactiv; dacă deficiența vitaminei B_{12} se datorează unui nivel scăzut de factor intrinsec, absorbția intestinală va fi îmbunătățită (dar nu readusă la normal). Acest test furnizează informații certe referitoare la mecanismul major al deficienței de vitamina B_{12}.

Metoda directă de diagnostic în anemia Biermer constă în măsurarea nivelului factorului intrinsec în sucul gastric. Deoarece necesită o tehnică laborioasă, este preferat testul Schilling, mult mai uşor de efectuat.

Tratament

Tratamentul pacienţilor cu anemia Biermer constă, în principal, din administrarea vitaminei B_{12}, în injecţii intramusculare, după următoarea schemă :

— în primele două săptămâni, se administrează zilnic 100 μg ;

— în continuare, se administrează 100 μg de 2—3 ori pe săptămână, până la două luni ;

— doza de întreţinere este de 50—100 μg i.m. o dată pe lună sau la trei luni (în funcţie de valoarea hemoglobinei), pe tot parcursul vieţii.

Dacă există manifestări neurologice severe, se administrează 1 000 μg/doză.

Răspunsul la vitamina B_{12} este prompt. Transformarea normoblastică a măduvei debutează la 8 ore de la prima injecţie şi este completă după două zile. Imediat după începerea tratamentului, starea generală a bolnavului se ameliorează, creşte apetitul, se atenuează uscăciunea gurii. După 2—3 zile apar criza reticulocitară, cu un vârf la 5—7 zile (vezi figura 5.2). Concomitent creşte masa hematiilor şi volumul plasmatic. Valoarea hemoglobinei creşte cu 1 g pe săptămână, cu dispariţia anemiei în 6—8 săptămâni. Trombocitopenia (dacă este prezentă) se corectează în circa 10 zile, iar leucopenia în două săptămâni. Răspunsul hematologic poate fi micşorat şi întârziat în prezenţa unei deficienţe de fier, a bolilor renale, a hipotiroidismului, a cancerului, a unor infecţii active, ca şi în cazul abuzului de băuturi alcoolice. Complicaţiile neurologice recente (cu durată mai mică de trei luni) dispar, de regulă, în câteva săptămâni, dar cele vechi sunt greu influenţate, atenuându-se după câteva luni de tratament. Spasticitatea poate fi ireversibilă.

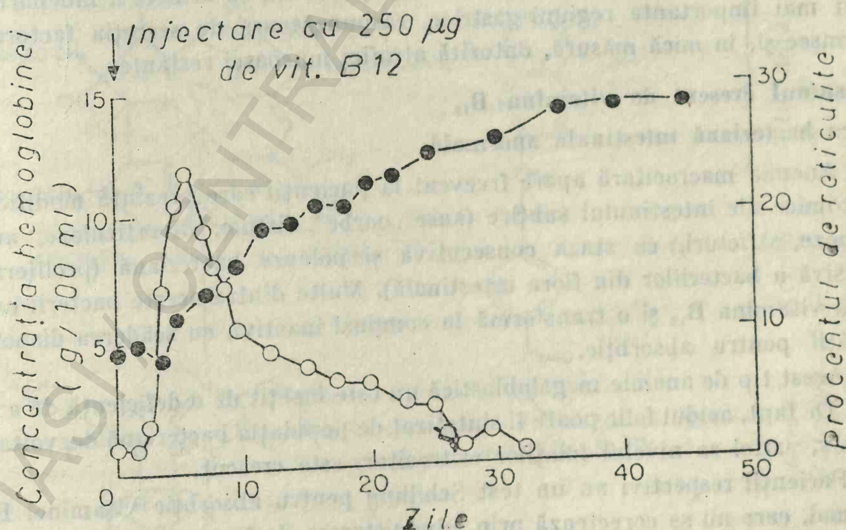


Fig. 5.2 — **Răspunsul la tratamentul cu vitamina B_{12} în anemia Biermer.**

Trebuie menţionat că, în a doua săptămână de tratament, poate apare o criză de hipocromie severă, explicată de faptul că refacerea cantităţii de hemoglobină în prezenţa vitaminei B_{12} necesită un consum de fier, spoliind depozitele acestuia din organism (posibil reduse datorită vârstei înaintate sau asocierii unor boli cronice). Se impune astfel administrarea suplimentară a unor preparate cu fier. De asemenea, în formele grave de anemie, efectul terapiei cu vitamina B_{12} poate fi însoţit de scăderea kaliemiei, ca urmare a pătrunderii potasiului în celule. Hipokaliemia trebuie obligatoriu tratată, deoarece există riscul unor aritmii cardiace severe.

La tratamentul cu vitamina B_{12} se asociază acidul folic, administrat oral sau parenteral. Tratamentul anemiilor megaloblastice prin deficienţa de vitamina B_{12}, exclusiv cu acid folic, constituie o greşeală : tulburările hematologice sunt corectate, dar evoluţia simptomelor neurologice continuă şi uneori apar brusc tulburări severe, în condiţiile în care deficitul vitaminic specific este mascat.

Preparatele de vitamina B_{12} sunt obişnuit foarte bine tolerate. Administrarea parenterală este, rareori, cauză de reacţii alergice, erupţii cutanate, excepţional şoc anafilactic. Antecedentele de acest fel impun testarea prealabilă a sensibilităţii, prin injectarea intradermică de doze mici de vitamină.

Complicaţiile cardiace trebuie tratate prompt. Ori de câte ori este posibil, transfuziile de sânge trebuie evitate, deoarece pot precipita sau agrava insuficienţa cardiacă. În caz de anemie severă, se administrează masa eritrocitară şi nu sânge integral.

Gastrectomia totală sau parţială

Anemia megaloblastică datorită deficienţei de vitamina B_{12} se dezvoltă după 2—10 ani de la gastrectomia totală ; perioada de latenţă depinde de rezervele preoperatorii de cobalamină. Deficienţa poate apare şi după gastrectomia parţială, dar la un interval de cel puţin 5 ani, ca urmare a îndepărtării celei mai importante regiuni gastrice, răspunzătoare de secreţia factorului intrinsec şi, în mică măsură, datorită atrofiei mucoasei restante.

Consumul crescut de vitamina B_{12}

Flora bacteriană intestinală anormală

Anemia macrocitară apare frecvent la pacienţii care prezintă modificări anatomice ale intestinului subţire (anse „oarbe“, fistule, diverticuloze, anastomoze, stricturi,) cu staza consecutivă şi poluare bacteriană (proliferare excesivă a bacteriilor din flora intestinală). Multe dintre aceste bacterii captează vitamina B_{12} şi o transformă în compuşi inactivi, cu scăderea disponibilităţii pentru absorbţie.

Acest tip de anemie megaloblastică nu este însoţit de o deficienţă de acid folic. De fapt, acidul folic poate fi sintetizat de populaţia bacteriană dezvoltată excesiv, astfel ca nivelul folaţilor eritrocitari este crescut.

Pacienţii respectivi au un test Schilling pentru absorbţia vitaminei B_{12} anormal, care nu se corectează prin administrarea de factor intrinsec, ci prin antibiotice cu spectru larg, care suprimă flora bacteriană.

Infestarea parazitară

Consumul crescut de vitamina B_{12} în intestinul subțire, se poate datora infestării cu botriocefal (Diphyllobothrium latum), un parazit al peștilor, care a fost frecvent întâlnit în Finlanda, dar astăzi este foarte rar.

Malabsorbția vitaminei B_{12}

Malabsorbția vitaminei B_{12}, ca urmare a afectării ileonului terminal, poate apare în boala celiacă, ileita Crohn, rezecții ideale și în sprue cronic tropical. În ultima situație, deficiența de vitamina B_{12} este asociată cu un deficit de folați.

Malabsorbția familială selectivă de vitamină B_{12} (sindromul Imerslund) debutează în copilărie și se însoțește de proteinurie persistentă. Mecanismul ipotetic ar consta în absența receptorilor ideali pentru vitamina B_{12}.

DEFICIENȚA DE ACID FOLIC

Aspectele biochimice și nutriționale ale folaților

Biochimie

Acidul folic (acidul pteroilmonoglutamic) este alcătuit din trei structuri : nucleul pteridinic, acidul p-aminobenzoic și acidul glutamic (vezi fig. 5.3). Pentru a deveni activ din punct de vedere biochimic, acidul folic trebuie redus, într-o primă etapă, la acidul dihidrofolic și apoi la acidul tetrahidrofolic (reducerea are loc în prezența dehidrofolat reductazei).

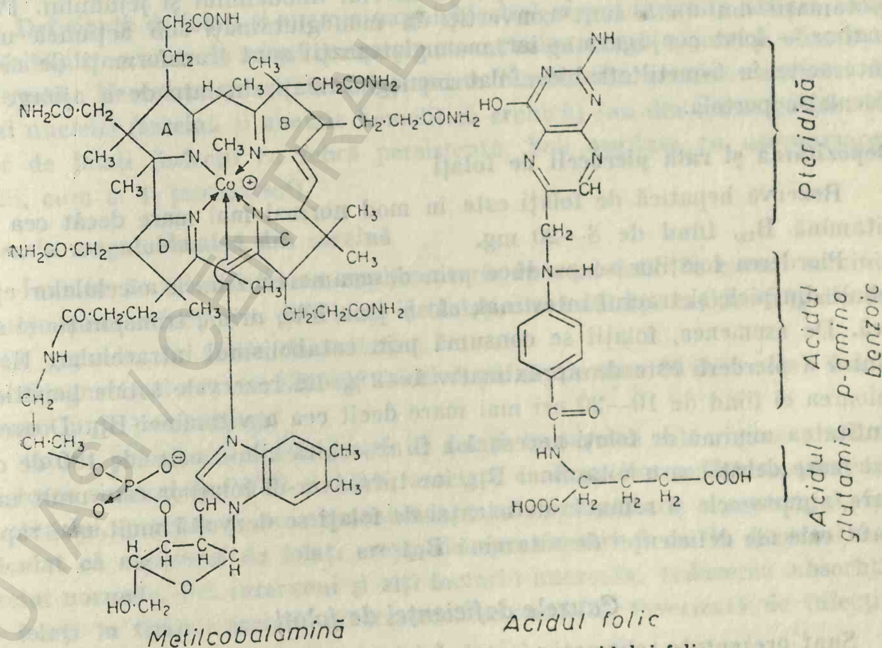


Fig. 5.3 — Structura vitaminei B_{12} și a acidului folic.

Derivații naturali ai folaților conțin o singură unitate de carbon, în diferite stări de reducere (metil, formil, metilen). În timp ce folatul prezent în ser este sub formă de 5-metiltetrahidrofolat monoglutamat, folații intracelulari sunt pteroilpoliglutamat.

Formele active ale folaților au funcție de coenzime în procesele de transfer a unei unități de carbon, din cadrul metabolismului aminoacizilor, cât și pentru sinteza purinelor și pirimidinelor, necesare formării de ADN și ARN. Astfel, 5,10-metilentetrahidrofolatul participă la metilarea deoxiuridilatului în timidilat ; perturbarea acestei reacții stă la baza anomaliei de sinteză a ADN și a transformărilor megaloblastice caracteristice deficienței de folați.

Folații în dietă

Folații se găsesc atât în alimentele de origine animală, cât și în cele de origine vegetală. O dietă zilnică obișnuită conține aproximativ 400 μg de folați. Conținutul de folați din dietă este influențat de procesele de preparare a alimentelor ; astfel, conservarea sau fierberea excesivă distrug acești compuși.

Aproximativ 80% din doza orală de 200 μg de acid pteroilglutamic este absorbită intestinal. Pentru derivații poliglutamați, procentul cantității absorbite este mai mic. Pentru un adult normal, cantitatea minimă de folați necesară a fi absorbită zilnic este de 100—200 μg. Necesarul crește în cursul sarcinii și lactației.

Absorbția

Absorbția are loc în principal la nivelul duodenului și jejunului. Poliglutamații din dietă sunt convertiți în monoglutamați sub acțiunea unei enzime — folat conjugaza — iar monoglutamații sunt transformați de către enterocite în 5-metiltetrahidrofolat monoglutamați, înainte de a ajunge în circulația portală.

Depozitarea și rata pierderii de folați

Rezerva hepatică de folați este în mod normal mai mare decât cea de vitamină B_{12}, fiind de 8—20 mg.

Pierderea folaților se produce prin descuamarea zilnică a celulelor epiteliale din piele și tractul intestinal, cât și prin bilă, urină, transpirație și salivă. De asemenea, folații se consumă prin catabolismul intracelular. Rata zilnică a pierderii este de aproximativ 1—2% din rezervele totale hepatice, valoarea ei fiind de 10—20 ori mai mare decît cea a vitaminei B_{12}. Doarece cantitatea minimă de folați necesară a fi absorbită zilnic este de 100 de ori mai mare decât cea a vitaminei B_{12}, iar turn-over-ul folaților este mult mai mare, simptomele și semnele deficienței de folați se dezvoltă mult mai rapid decât cele ale deficienței de vitamină B_{12}.

Cauzele deficienței de folați

Sunt prezentate schematic în tabelul 5.4.

Tabelul 5.4

Cauzele deficienței de folați

Dieta inadecvată
Malabsorbție
Boala celiacă, rezecții jejunale, sprue tropical
Necesități crescute
Sarcină, prematuri, anemii hemolitice cronice, mielofibroză, variate boli maligne

Dieta inadecvată

Anemia megaloblastică datorată unui aport insuficient de folați apare la persoanele cu condiții materiale precare sau cu boli psihice severe, la vârstnici, alcoolici cronici, precum și la sugarii hrăniți cu lapte de capră, care are un conținut redus de folați (anemia laptelui de capră).

Malabsorbția

Deoarece folații sunt absorbiți în porțiunea superioară a intestinului subțire, bolile care afectează această regiune anatomică (boala celiacă, sprue tropical) pot determina anemie megaloblastică prin deficit de folați. Rezecțiile jejunale pot fi de asemenea urmate de anemie megaloblastică.

În sindroamele de malabsorbție, deficiența de folați este asociată cu carența de fier, datorită încălzirii comune a procesului de absorbție.

Necesități crescute

Deficiența de folați și anemia megaloblastică se pot dezvolta atunci când necesitățile crescute de acești compuși nu sunt asigurate de o dietă și absorbție adecvată. Necesarul mare de folați poate rezulta din creșterea sintezei de acizi nucleici (sarcină și anemie hemolitică cronică) sau din creșterea pierderilor de folați (infecții cu febră persistentă, boli asociate cu descuamarea pielii, cum ar fi psoriazisul).

Anemia megaloblastică din sarcină

Înainte de administrarea suplimentară de acid folic în cursul sarcinii, anemia macrocitară prin deficiență de folați era întâlnită la 0,5—5% din femeile gravide, în țările dezvoltate.

Diagnosticul este stabilit de obicei după săptămâna 36 de sarcină sau în prima lună postpartum.

Cauza principală a deficienței de folați în sarcină este reprezentată de creșterea sintezei de ADN și ARN, asociată cu dezvoltarea fătului, placentei și uterului, precum și cu expansiunea masei eritrocitare a mamei. A fost calculat că necesarul de folați crește de aproximativ 3 ori în decursul unei sarcini normale. Pot interveni și alți factori: anorexia, reducerea absorbției de folați în timpul sarcinii și creșterea necesarului favorizată de infecțiile urinare frecvente.

DIAGNOSTICUL DEFICIENȚEI DE FOLAȚI

Tabloul hematologic al deficienței de folați include : macrocitoza cu sau fără anemie, hipersegmentarea granulocitelor neutrofile și hematopoieza megaloblastică. Pentru a stabili că aceste modificări aparțin deficienței de acid folic, este necesară aprecierea depozitelor de folați din organism, prin măsurarea nivelului folaților eritrocitari. Determinarea concentrației plasmatice a folaților are valoare mai mică, deoarece este rapid influențată de o balanță negativă a acestor compuși, chiar de scurtă durată. Totuși, concentrația scăzută a folaților eritrocitari nu este un element sigur de diagnostic, deoarece poate apare, într-un procent de 60% și la pacienții cu deficit de vitamina B_{12}. De aceea, în practică, diagnosticul deficienței de folați impune atât demonstrarea unui nivel scăzut al acestor compuși în hematii, cât și excluderea unei deficiențe de vitamina B_{12} (nivelul plasmatic normal al vitaminei B_{12}, test Schilling normal).

Diagnosticul este confirmat prin răspunsul favorabil la tratamentul cu acid folic.

Cauza deficienței de folați este determinată printr-o anamneză amănunțită referitoare la dietă și prin explorarea funcției intestinului subțire (inclusiv biopsia jejunală).

TRATAMENTUL DEFICIENȚEI DE FOLAȚI

La un adult cu anemie macrocitară prin deficiența de folați se administrează zilnic 5 mg acid folic, pe cale orală. Durata tratamentului depinde de boala de bază, fiind de cel puțin trei luni. Criza reticulocitară este maximă la 5—7 zile de la începutul tratamentului. Valoarea hemoglobinei trebuie urmărită până ajunge în limitele normalului, deoarece o parte din pacienți, în special cei cu sindrom de malabsorbție, pot asocia o deficiență suplimentară de vitamină B_{12} și fier, care poate fi detectată printr-o creștere insuficientă a nivelului de hemoglobină.

AFECTAREA METABOLISMULUI VITAMINEI B_{12} ȘI AL FOLAȚILOR

Oxidul nitros (N_2O) perturbă metabolismul vitaminei B_{12} prin oxidarea și inactivarea metilcobalaminei. Expunerea continuă a pacienților la un amestec de 50% N_2O și 50% O_2, pe o perioadă de 5—24 ore, induce deseori modificări megaloblastice ușoare în măduva osoasă. Expunerea intermitentă la N_2O, perioade lungi de timp, poate determina o neuropatie la stomatologii care lucrează cu acest gaz.

Medicamentele care inhibă dihidrofolat reductaza (methotrexat și pirimetamină) cauzează macrocitoza și modificări megaloblastice, prin interferarea regenerării 5,10-metilentetrahidrofolatului din dihidrofolat.

Hematopoieza megaloblastică apare foarte rar în anomalii congenitale ale metabolismului vitaminei B_{12} și al folaților (deficiențe enzimatice).

CAUZE DE HEMATOPOIEZĂ MEGALOBLASTICĂ INDEPENDENTE DE VITAMINA B_{12} ȘI DE FOLAȚI

Sunt prezentate în tabelul 5.5.

Medicamentele menționate interferează cu sinteza acizilor nucleici. Aciduria orotică este o boală ereditară rară, în care anemia megaloblastică apare ca urmare a reducerii activității unor enzime implicate în transformarea acidului orotic în uridin monofosfat.

Tabelul 5.5

Cauze de hematopoieză megaloblastică independente de vitamina B_{12} și de folați

Anomalii în sinteza acizilor nucleici
Medicamente
Analogi ai purinelor (mercaptopurine, azatioprina)
Analogi ai pirimidinelor (fluorouracil, citarabina)
Altele (hidroxiureea, ciclofosfamida)
Aciduria orotică
Etiologie incertă
Sindroame mielodisplazice, eritroleucemia
Unele anemii congenitale diseritropoietice

Macrocitoza asociată cu eritropoieza normoblastică

Dintre condițiile prezentate în tabelul 5.6, alcoolismul cronic este cel mai frecvent asociat cu macrocitoză.

Tabelul 5.6

Cauze de macrocitoză cu eritropoieză normoblastică

Nou-născuți (macrocitoza fiziologică)
Alcoolism cronic*
Boli hepatice cronice*
Anemie hemolitică*
Hipotiroidism*
Medicamente anticonvulsivante*
Sarcina normală
Boli pulmonare cronice (cu hipoxie)
Anemia sideroblastică dobândită idiopatică*
Anemia aplastică

* Unii pacienți prezintă eritropoieză megaloblastică.

Alcoolismul cronic

S-a constatat că prevalența macrocitozei, independentă de lipsa vitaminei B_{12} sau folaților, este destul de mare, iar majoritatea indivizilor cu această anomalie a hematiilor consumă cantități excesive de alcool. Se pare că nivelul consumului de alcool care induce macrocitoza suferă variații individuale considerabile.

Deși unii alcoolici cronici prezintă deficiență de folați printr-un aport insuficient, majoritatea nu au deficiență de vitamina B_{12} sau folați, nici anemie. Când depozitele de folați sunt normale eritropoieza este normoblastică. S-a formulat ipoteza că macrociztoa s-ar datora unui efect toxic al acetaldehidei pe eritroblast. Acetaldehida este probabil generată local, prin oxidarea etanolului, în prezența macrofagelor medulare. Valorile volumului mediu eritrocitar (VEM) revin la normal, în decurs de 2—3 luni de la întreruperea ingestiei de alcool.

Anemia hemolitică

Unii pacienți cu anemie hemolitică dezvoltă macrocitoza și hematopoieza megaloblastică prin deficiența de folați. Alții prezintă macrocitoza printr-un mecanism independent de acidul folic. În ultimul caz, macrocitoza este asociată cu o măduvă osoasă normoblastică și constituie manifestarea unei eritropoieze mult accelerate. Reticulocitele produse în aceste condiții sunt mai mari decât cele normale și se maturizează în macrocite, care diferă de macrocitele observate în deficiența de vitamină B_{12} sau acid folic, printr-un contur celular mai rotund.

Hipotiroidismul

Atât în hipotiroidism cât și în anemia pernicioasă pot apare, cu o frecvență crescută, anticorpi antitiroidieni și anticelulă parietală gastrică, iar 10% din pacienții cu hipotiroidism au anemie pernicioasă.

Hipotiroidienii pot prezenta macrocitoza independentă de vitamina B_{12} sau folați, mecanismul său de producere fiind explicat prin deficiența de tiroxină. Aproximativ 1/4 din pacienții cu hipotiroidism (fără anemie pernicioasă asociată) au un VEM peste limitele normalului, care se corectează după administrarea de tiroxină.

Medicamentele anticonvulsivante

Unii pacienți care primesc fenitoina (asociată sau nu cu alte medicamente anticonvulsivante) pot prezenta macrocitoza, fie cu eritropoieza megaloblastică (prin deficiență de acid folic), fie normoblastică. În ultimul caz, cauza macrocitozei este necunoscută.

Capitolul 6

ANEMIA APLASTICĂ ŞI APLAZIA PURĂ A SERIEI ERITROCITARE

Anemia aplastică dobândită

Anemia aplastică este o afecţiune caracterizată prin pancitopenie şi reducerea cantităţii de ţesut hematopoietic din măduva osoasă.

Diagnosticul impune excluderea unei alte boli care poate afecta măduva, cum ar fi : leucemia, mielomul multiplu, carcinoamele cu metastaze medulare.

Anemia aplastică este considerată „severă" când cel puţin două din următoarele 3 criterii sunt prezente.

1) Anemie cu un număr corectat de reticulocite ;
2) Neutrofile 500/mm^3 ;
3) Trombocite 20 000/mm^3

La aceste criterii se adaugă prezenţa obligatorie a măduvei marcat hipoplazice (25% din celularitatea normală).

Anemia aplastică este o boală rară, incidenţa ei în Europa fiind de 1—3 cazuri la 100 000 de indivizi.

Etiologie

În 50% din cazuri nu poate fi identificat nici un factor etiologic, anemia aplastică dobândită fiind considerată idiopatică. În anumite medicamente, substanţele chimice, radiaţii ionizante sau cu unele virusuri.

Majoritatea cazurilor de anemie aplastică secundară rezultă dintr-o reacţie idiosincrazică la administrarea de medicamente antireumatice (fenilbutazona, indometacin, ibuprofen, săruri de aur), cloramfenicol şi co-trimoxazol. De asemenea, sunt implicate, într-o măsură mai mică, anticonvulsivantele (fenitoina, troxidon), antidiabeticele orale (clorpropamida şi tolbutamida), mepacrinul, arsenicalele organice şi percloratul de potasiu. Benzenul

este unica substanță chimică industrială care, dacă este inhalată în doze suficiente, poate induce aplazie medulară. Mai sunt menționate anumite insecticide, tetraclorura de carbon și trinitrotoluenul.

O mențiune specială se referă la medicamentele citotoxice folosite în tratamentul bolilor maligne. Acestea determină o aplazie medulară, obișnuit reversibilă, a cărei severitate depinde de dozele administrate. Dintre agenții citotoxici frecvent implicați reținem : busulfanul, methotrexatul, daunorubicina, derivații de nitrozo-uree, 6-mercaptopurina, citofosfamida.

Anemia aplastică poate rezulta după o expunere unică la o doză masivă de radiații (bombardamentele atomice, accidentele nucleare). În anii 1950—1960 s-au descris cazuri de anemie aplastică la pacienții cu spondilita ankilopoietică, care urmau ședințe repetate de radioterapie.

Foarte rar, se poate dezvolta o anemie aplastică asociată cu un prognostic sever, la copiii și adulții tineri, după un interval de 10 săptămâni de la o hepatită A sau non A — non B. De asemenea, aplazia medulară este o complicație rară a infecției cu virus Epstein-Barr.

Experimental, s-a constatat că o parte din pacienții cu anemie aplastică dobândită prezintă limfocite T care inhibă creșterea în vitro a coloniilor hematopoietice autologe și allogene. Această observație, alături de răspunsul favorabil la administrarea de globulină antilimfocitară, obținut în 50% din cazuri, aduce în discuție posibilitatea implicării mecanismului imun în etiologia aplaziei medulare, la o parte din pacienți.

Patogenie

Astăzi se consideră că pancitopenia și aplazia medulară sunt consecința afectării celulelor stem pluripotente, având drept rezultat reducerea ratei de diferențiere a acestora. În unele cazuri, se poate demonstra implicarea unui mecanism autoimun. Este posibil, de asemenea, să existe un defect la nivelul micromediului din măduva osoasă.

Aspecte clinice

Atât anemia aplastică idiopatică cât și cea secundară, pot să apară la orice vârstă. Debutul este insidios, mai rar acut. Simptomatologia este reprezentată de :

1) astenie fizică și psihică, dispnee, datorate anemiei ;
2) Manifestări hemoragice cauzate de trombocitopenie ;
3) Febra și infecții recurente, ca o consecință a neutropeniei.

Sindromul hemoragipar include gingivoragii, epistaxis, sângerări la nivelul tractului gastrointestinal și urinar, echimoze și peteșii. Severitatea simptomelor depinde de gradul citopeniei. La pacienții cu neutropenie și trombocitopenie severă, infecțiile fulminante (pneumonia) și hemoragia intracerebrală sunt principalele cauze de deces. În anemia aplastică secundară, simptomele pot apare după câteva săptămâni sau luni, mai rar după câțiva ani, de la întreruperea expunerii la un medicament sau o substanță chimică. Splenomegalia este rar întâlnită ; când la examenul fizic splina este palpabilă, trebuie reconsiderat diagnosticul.

Date hematologice

De obicei, există o anemie normocromă, normocitară sau macrocitară asociată cu un număr scăzut de reticulocite. Numărul de trombocite este obligatoriu mai mic de 100 000/mm³. Neutropenia și monocitopenia pot apare în anumite stadii de boală. Unii pacienți au un număr absolut de limfocite redus. Nivelurile de eritropoietină serică și urinară sunt intens crescute.

La examinarea frotiurilor de măduvă osoasă se remarcă hipocelularitatea tuturor liniilor hematopoietice. Pot exista unele focare cu celularitate normală sau chiar crescută, dar pe un fond de hipoplazie medulară. Astfel, chiar la pacienții cu anemie aplastică severă, aspiratul medular poate conține fragmente normocelulare sau hipercelulare, de aceea este obligatorie puncția-biopsie din creasta iliacă.

Unii pacienți cu anemie aplastică dobândită pot dezvolta un defect de membrană identică cu cel din hemoglobinuria paroxistică nocturnă. Ocazional, evoluția poate culmina cu o leucemie acută.

Diagnostic

Diagnosticul de anemie aplastică necesită excluderea celorlalte cauze de pancitopenie (vezi tabelul 6.1).

Tabelul 6.1

Cauze de pancitopenie

1) Producție scăzută de celule sanguine la nivelul măduvei osoase
   - Măduva osoasă infiltrată : leucemie aleucemică, mielomul multiplu, carcinoame cu metastaze medulare, mielofibroza, tulburări de stocare a lipidelor, boala oaselor de „marmură"
   - Deficiența severă de vitamina B_{12} și/sau acid folic
   - Anemie aplastică
2) Distrucție crescută a celulelor sanguine în periferie
   - Splenomegalie cu fenomene de hiperstenism
   - Boala lupică
   - Infecții severe
   - Hemoglobinuria paroxistică nocturnă

Prognostic

Pacienții cu anemie aplastică au un prognostic destul de rezervat. Aproximativ 15% dezvoltă o formă gravă, cu deces în primele 3 luni de la diagnostic. Se poate afirma că, în general, 50% dintre bolnavi decedează după 15 luni de la stabilirea diagnosticului. Doar în 10% din cazuri se obține o remisiune hematologică completă. Dacă bolnavul supraviețuiește 18 luni, șansele de a se vindeca complet sunt destul de mari (atenție la dezvoltarea în timp a hemoglobinuriei paroxistice nocturne).

Tratament

Dacă este demonstrat rolul unui medicament sau a unei substanțe chimice în producerea anemiei aplastice, expunerea trebuie imediat oprită. Tratamentul suportiv include transfuziile de masă eritrocitară și antibiotice, administrate numai în momentul când a fost identificat un germen patogen.

Transfuziile de trombocite sunt indicate numai în caz de sindroame hemoragipare grave, datorită pericolului alloimunizării. Dacă se are în vedere transplantul de măduvă osoasă, transfuziile trebuie reduse la un minimum necesar, deoarece favorizează rejecția grefei.

Transplantul de măduvă osoasă este indicat la pacienții sub 40 de ani, care au la debut o anemie aplastică severă (vezi criteriile menționate). Pacienții care nu primesc transplant, pot beneficia de tratament cu globulina antitimocitară, androgeni sau steroizi anabolici (oximetholon), cu risc mai mic de virilizare la femei.

Un procent de 40—50% din bolnavi poate să răspundă la imunosupresie. Sunt indicate doze mari de prednison și ciclofosfamidă. Această imunosupresie poate să preceadă efectuarea transplantului de măduva autologă sau heterologă.

Pancitopenia congenitală

(Anemia hipoplazică familială, sindromul Fanconi)

Aspectele cardinale ale acestei afecțiuni rare sunt :

1) Transmitere de tip autozomal recesiv ;

2) Debutul pancitopeniei la vârsta de 5—10 ani ;

3) asocierea frecventă a altor anomalii congenitale (pigmentare cutanată, talie redusă, microcefalie, anomalii scheletale, hipolazie genitală și malformații renale).

4) Prezența unor variate anomalii cromozomiale (rupturi de cromatide) în celulele hematopoietice, limfocite și fibroblaști cutanați.

5) Incidența crescută a leucemiei acute și a tumorilor solide.

Există de obicei un oarecare răspuns la tratamentul cu androgeni și corticosteroizi.

Aplazia pură a seriei eritrocitare

Foarte rar, aplazia afectează numai seria eritrocitară. Pacienții respectivi prezintă anemie și reticulocitopenie, alături de un număr normal de leucocite și trombocite. Aplazia pură a seriei eritrocitare poate fi o afecțiune acută, cu evoluție autolimitată (când este consecutivă unei infecții cu parvovirus) sau poate îmbrăca o formă cronică. Cauzele de aplazie pură a seriei eritrocitare sunt enumerate în tabelul 6.2. În producerea aplaziei la unii pacienți sunt implicate mecanisme imunologice (spre exemplu la cei cu timoame sau boli autoimune). Evoluția aparent benignă a acestei aplazii, poate fi marcată de apariția unei leucemii acute mieloblastice, după câtiva ani de la diagnostic.

Tabelul 6.2

Cauze de aplazie pură a seriei eritrocitare

A) *Congenitale*
   Sindromul Diamond-Blackfan (eritroblastopenia congenitală)

B) *Dobândite*
   Idiopatice
   Infecții virale cu parvovirus N_{19}, pneumonie atipică, mononucleoză infecțioasă, oreion
   Medicamente și substanțe chimice: azathioprina, fenitoin, benzen
   Timoame
   Alte boli maligne: carcinoame, boala Hodgkin
   Boli autoimune: LES, poliartrita reumatoidă
   Insuficiența renală
   Malnutriție protein-calorică

Capitolul 7

ANOMALII ALE LEUCOCITELOR

Leucocitele circulante sunt celulele efectoare ale seriei mieloide. Hematologii din secolul trecut le-au denumit granulocite, deoarece în citoplasma tuturor acestor celule, pe frotiurile colorate Giemsa, au fost descrise granulații de diverse mărimi. Astăzi, este cunoscut faptul că aceste granulații conțin enzime intraleucocitare specifice, indispensabile pentru procesele de apărare ale organismului.

În multe stări patologice, leucocitele circulante pot prezenta alterări morfologice, funcționale sau numerice. Deși modificările numerice absolute ale granulocitelor sunt comune pentru multe boli, pot constitui uneori elemente esențiale de diagnostic.

Numărarea leucocitelor și aprecierea morfologică a lor pe o hemogramă obișnuită efectuată în condiții de mare urgență și fără „pretenții tehnice" poate fi de un real folos pentru orice clinician, indiferent de specialitatea sa.

Variațiile în plus sau în minus ale numărului de granulocite sunt cel mai frecvent asociate cu afecțiuni benigne, dar pot fi prezente și în sindroamele mielodisplazice (stări preleucemice), în bolile mieloproliferative cronice și în alte boli maligne, inclusiv leucemiile.

Variațiile normale și durata de viață a leucocitelor în sângele periferic sunt prezentate în capitolul 1.

Leucopenia

Termenul de leucopenie și neutropenie sunt folosite pentru a descrie o reducere a numărului total de leucocite, respectiv neutrofile sub valorile considerate normale.

NEUTROPENIA

Neutropenia selectivă se poate observa într-un număr mare de cazuri (tabelul 7.1).

Tabelul 7.1

Cauze de neutropenie selectivă

• fiziologică	— neutropenia la populația de culoare neagră	
• medicamente	— antiinflamatorii	— indometacin
		— oxifenbutazona
		— fenilbutazona
		— săruri de aur
	— antibiotice și chimioterapice	— cloramfenicol
		— co-trimoxazol
		— sulfonamide
	— anticonvulsivante	
	— antidiabetice	
	— antitiroidiene	
	— antimalarice	
	— tranchilizante	
	— antidepresive	
	— antihistaminice	
• infecții	— bacteriene	— infecții piogene, bruceloza, febra tifoidă
		— tuberculoza miliară
	— unele infecții virale, fungice sau parazitare	
• neutropenie imună	— boala lupică	
	— sindromul Felty	
	— neutropenia autoimună	
	— neutropenia alloimună neonatală	
	— agranulicitoza indusă de amidopirină	
• alte condiții :	— hipotiroidism	
	— neutropenia ciclică	
	— neutropenia cronică benignă familială	

În mod special, neutropenia ar putea fi prezentă la pacienții care au primit variate medicamente, multe dintre acestea fiind de uz comun.

Când numărul de neutrofile scade sub $0,5 \times 10^9$/litru (500/mm^3), există riscul unor infecții severe. Neutropenia poate fi unul dintre elementele tabloului hematologic de pancitopenie.

Agranulocitoza

Clasic, termenul de agranulocitoză a fost folosit pentru a caracteriza o boală acută febrilă cu leziuni necrotice ale cavității bucale și orofaringelui, asociate cu o reducere extrem de marcată a numărului total de granulocite neutrofile în sângele periferic.

Boala a fost descrisă în 1902 de Brown, în 1907 de Türk, și în 1922 de Werner Schultz care a prezentat cel mai complet tablou clinic și hematologic și a denumit afecțiunea „agranulocitoză". Este o boală destul de rară, dar astăzi este cunoscut faptul că poate fi produsă printr-o neutropenie severă indusă de medicamente. Trombocitele și hematiile nu sunt afectate.

Primul medicament incriminat a fost amidopirina. Deși, această substanță a fost limitată, foarte mult, substanțele folosite în scop analgezic și antipi-

retic au o compoziţie apropiată cu acest preparat. Incidenţa agranulocitozei la pacienţii care iau aceste preparate medicamentoase este de 1 %. La acest grup de medicamente, pe parcursul timpului s-au adăugat şi alte produse farmaceutice foarte diverse.

Acestea includ : antitiroidienele, în special thiouracilul, anumite tranchilizante cum ar fi clorpromazina (clordelazinul), anumite medicamente antibacteriene cum ar fi sulfonamidele, cloramfenicolul, medicamente antiinflamatorii (fenilbutazona) şi sărurile de aur. Multe din aceste medicamente ar putea cauza şi anemia aplastică.

Mecanismul de acţiune al acestor medicamente nu este cunoscut ; fie determină o reacţie din partea organismului, fie interferă cu unul sau mai multe procese metabolice, la nivelul precursorilor neutrofilului (ex : inhibarea sintezei ADN produsă de clorpromazina).

La un pacient care prezintă o infecţie severă cu ulceraţii bucale şi orofaringiene, cu disfagie importantă, adinamie, oboseală sau chiar stare toxică septică ar trebui evaluată posibilitatea unei agranulocitoze.

Tratamentul constă în întreruperea administrării oricărui medicament, mai ales dacă face parte din grupul susceptibil de a induce neutropenia şi utilizarea unor antibiotice conform antibiogramei. La un astfel de pacient se impune efectuarea unei puncţii sternale, pentru a exclude forme foarte rare de leucemie acută care debutează strict cu leucopenie severă, menţinând în limite normale hemoglobina şi numărul de trombocite.

Rata mortalităţii acestor pacienţi cu agranulocitoză este mare, dar prognosticul este bun dacă pe frotiurile de măduvă osoasă se descriu precursori mieloizi normali, un procent normal de mieloblaşti şi un număr crescut de promielocite.

Limfocitopenia (limfopenia)

Limfocitopenia este definită prin scăderea numărului de limfocite sub 500/mm³ la o valoare a leucocitelor de 40—80 × 10⁹/litru (4 000—8 000/mm³). La copii, limfocitopenia este definită prin scăderea limfocitelor sub 3 000 elemente/mm³.

Limfocitopenia este prezentă în sindromul de imunodeficienţă congenitală, în stressul acut, post-iradiere, tratamentul cu corticosteroizi şi medicamente citotoxice, traumatisme şi operaţii mari. Este, de asemenea, caracteristică în sindromul Cushing, uremie, boala lupică, sarcoidoză, boala Hodkin.

Leucocitoza

Reprezintă o creştere a numărului absolut al leucocitelor neutrofile, eozinofile, bazofile, monocite, limfocite peste valorile normale, admise a fi între 4,0 şi 11,0 × 10⁹/litru (4 000 şi 11 000/mm³).

Cauzele care pot determina leucocitoza cu neutrofilie sunt prezentate în tabelul 7.2.

Tabelul 7.2

Cauze de leucocitoză cu neutrofilie

- Fiziologice — exerciţiul fizic
  — stress emoţional
  — sarcina, lactaţia
  — naşterea fiziologică
- Infecţii acute — bacteriene, în special — bacterii piogene
  — virale, fungice sau parazitare
- Inflamaţii acute — arsuri
  — necroză tisulară
  — infarct miocardic/pulmonar
  — boli de colagen (miozite, vesculite)
  — stări de hipersensibilizare
  — poliartrita reumatoidă
  — distrucţii sau rupturi musculare („crush syndrome")
- Hemoragia acută
- Hemoliza acută — congenitală sau dobândită
- Tulburări metabolice — cato-acidoză diabetică
  — uremie
  — gută
  — tireotoxicoză
- Boli mieloproliferative — leucemia mieloidă
  — mielofibroza cu metaplazie mieloidă
  — policitemia vera
- Mediacmente — adrenalina, corticosteroizi, litiu
- Boli maligne
- Nehematologice — metastaze de carcinom, melanoame
- Cauze variate — leucocitoză cu neutrofilie, idiopatică, convulsii, tahicardie paroxistică, şoc electric, postsplenectomie

Se observă că o cauză importantă de leucocitoză cu neutrofilie este infecţia cu germeni piogeni, când numărul de leucocite prezintă obişnuit, valori între 10—30 $\times$ 10^9/litru (10 000—30 000/mm^3). De asemenea în aceste cazuri formula leucocitară este deviată la stânga, cu un procent mic de mielocite şi metamielocite şi ocazional cu mieloblaşti.

Neutrofilele pot conţine granulaţii toxice sau corpi Döhle — iar nivelul fosfatazei alcaline leucocitare este crescut. Granulaţiile toxice, intens azurofile sunt răspândite difuz în citoplasmă, iar corpii Dohle sunt incluzii citoplasmatice de 1—2 μ lungime, de culoare albastru-cenuşie, situate la periferia celulei.

Semnificaţia devierii la stânga a formulei leucocitare, a prezenţei de granulocite toxice şi corpi Döhle este o granulocitopoieză accelerată care apare nu numai în infecţii acute dar şi în arsuri severe, neoplasme sau chiar în sarcina normală. În timp ce adultul răspunde la o infecţie bacteriană acută prin leucocitoză cu neutrofilie, copiii dezvoltă limfocitoză.

Eozinofilul a fost descris morfologic pe frotiul de sânge periferic de către Erlich. Eozinofilul din sângele periferic sau din țesuturi se formează în măduva osoasă, dintr-un precursor comun seriei granulocitare — celulă sușă mieloidă multipotentă — care răspunde la un stimul specific, produs de limfocitele activate.

Eozinofilele mature ajunse în sângele periferic, vor circula o perioadă mai lungă de timp, peste 7—14 ore. Se consideră că valoarea eozinofiliei absolute din sângele periferic, nu reflectă valoarea rezervorului periferic de eozinofile funcționale. Numărul de eozinofile în hemogramă, poate fi între valori normale (2—4 %), dar în țesuturi, eozinofilia poate fi mult mai mare, deoarece funcția efectoare se exercită predominant la acest nivel.

Granulațiile eozinofilelor sunt brun-roșcate, vizibile pe frotiul colorat Giemsa și conțin 4 proteine cu potențial citotoxic ; (vezi tabelul 7.3).

Tabelul 7.3

Proteinele majore conținute de eozinofilele mature

Tipul de proteină	*Acțiunea*
1. Proteină bazică majoră (bogată în arginină)	● activitate de tip histaminază cu rol în apărarea împotriva paraziților
2. Peroxidaza eozinofilului	● prin eliberare de peroxid de hidrogen, distruge microorganisme ● inițiază eliberarea din mastocitul tisular a conținutului enzimatic și participă la inflamație
3. Proteina cristalină cationică (Charcot-Leyden)	● cristal hexagonal, lizofosfolipază care reduce toxicitatea unor fosfolipide
● Proteina de tip neurotoxic	● acțiune neurotoxică marcată

Deci, acestea conțin : o proteină bazică majoră, o peroxidază eozinofilică, o proteină cristalină cationică, denumită Charcot-Leyden și o proteină de tip neurotoxic, foarte agresivă.

Eozinofilul mai poate produce o varietate de mediatori ai inflamației : leucotrienele C_4 și factorul activator al trombocitelor.

Astăzi este cunoscut că interleukina 5 (IL-5) influențează diferențierea eozinofilelor, adeziunea la peretele vasului și durata lor de viață in vitro.

Sindromul hipereozinofilic

Uneori un număr foarte crescut de eozinofile, asociat cu anemie și trombocitopenie apare într-o afecțiune de etiologie necunoscută, denumită sindromul hipereozinofilic.

Aspectele clinice includ : febră, transpirații, nocturne, pierdere ponderală, splenomegalie, leziuni cardiace, pulmonare și ale sistemului nervos.

Afectarea cardiacă este un aspect caracteristic. Leziunile constau din zine cu infiltrație eozinofilică, procese de necroză și fibroză care afectează în special endocardul și regiunea subendocardică a miocardului, atribuite efectelor citotoxice ale granulelor conținute de eozinofile.

Tabelul 7.4

Cauzele eozinofiliei

- infestări parazitare
  - — ascaridioza
  - — filarioza
  - — trichinoza
  - — strongiloidoza
  - — schistosomiaza
  - — toxocariaza
  - — chistul hidatic
  - — scabia
- boli alergice
  - — astm bronșic
  - — alergia la polen
  - — sindromul Stevens-Johnson
  - — vasculite sistemice (vasculita Churg-Strauss)
  - — hipersensibilitate medicamentoasă (penicilina, sulfonamide, clorpromazina)
- convalsecența după infecții acute
- boli de piele
  - — eczeme
  - — psoriazis
  - — pemfigus
  - — dermatita herpetiformă
- eozinofilie pulmonară — sindromul Löeffler (infiltrat pulmonar cu eozinofile)
- sindromul hipereozinofilic
- poliartrita nodoasă
- leucemii și boli mieloproliferative cronice
  - — leucemie granulocitară cronică
  - — leucemie cu eozinofile (foarte rară)
- alte boli maligne
  - — boala Hodgkin
  - — limfadenopatie angioimunoblastică
  - — carcinoame (cu metastaze)

La cel puțin o parte din bolnavi, sindromul hipereozinofilic pare să fie o boală primară a măduvei osoase care poate evolua spre leucemie acută (40—70%).

LIMFOCITOZA

Limfocitoza este caracterizată prin creșterea numărului absolut de limfocite peste 3,5 $\times$ 10^9 litru, iar în formula leucocitară peste 35% din totalul leucocitelor. Limfocitoza constituie răspunsul obișnuit al organismului la numeroase infecții virale.

În mononucleoza infecțioasă, numărul crescut de limfocite este asociat cu prezența unor limfocite mari atipice (care sunt limfocite T activate).

O infecție bacteriană acută, care în mod obișnuit și caracteristic este asociată cu un număr mare de limfocite, uneori peste 50 $\times$ 10^9/litru este tusea

convulsivă. Multe infecţii bacteriene care la adult cauzează leucocitoză, pot provoca limfocitoză la copii (1—7 ani). Cauzele limfocitozei sunt prezentate în tabelul 7.5.

Tabelul 7.5

Cauzele limfocitozei

● infecţii virale	— mononucleoza infecţioasă
	— infecţia cu citomegalovirus
	— rubeola
	— rujeola
	— varicela
	— infecţii cu virsulul influenza
	— hepatita acută infecţioasă
● infecţii bacteriene	— tuse convulsivă
	— tuberculoza
	— sifilis
	— alte infecţii bacteriene acute la copii şi tineri
● leucemie limfatică cronică	
● limfoame maligne	— nehodgkiniene cu tablou leucemic
● boala Waldenström	
● post-splenectomie (temporar)	

MONONUCLEOZA INFECŢIOASĂ (febra ganglionară)

Debutul bolii este benign, asemănător cu al oricărei boli infecţioase acute. Mononucleoza infecţioasă este produsă de virusul Epstein-Barr, care infectează celulele epiteliale ale nazofaringelui şi limfocitele B.

Virusul este prezent în salivă şi poate fi transmis prin picături fine sau prin sărut („boala sărutului"). Perioada de incubaţie este de 5—7 săptămâni. O proporţie mare de pacienţi devin infectaţi în timpul copilăriri şi aproximativ 90% din adulţi au anticorpi induşi de prezenţa virusului Epstein-Barr.

Mulţi dintre cei infectaţi au o evoluţie subclinică, sau prezintă atacuri benigne de boală ; deosebit de frecvente la copii. Simptomele cele mai comune sunt astenia fizică marcată, cefaleea, disfagia, anorexia, greaţa şi febra. Faringita şi amigdalita foliculară sunt prezente în procent ridicat (70—90% din cazuri).

În majoritatea cazurilor, la examenul clinic, se descoperă şi cel de al treilea semn cardinal al bolii — adenopatia cervicală.

La aproximativ jumătate din bolnavi este prezentă o splenomegalie moderată — 20% — cu splină percutabilă şi palpabilă la rebordul costal în inspir profund.

La o parte din pacienţi se descrie prezenţa unor edeme periorbitale şi un număr mic de pacienţi au pe tegumente „rash" — o erupţie maculo-papuloasă care durează 3—4 zile. De asemenea icterul tegumentar şi scleral poate fi prezent la un număr mic de pacienţi.

În mononucleoza infecţioasă, dacă splina creşte brusc, distensia capsulei poate fi urmată de ruptură splenică. Pot fi prezente purpură trombocitopenică, coagulare diseminată intravasculară, anemie hemolitică auto-imună (cu anticorpi la rece anti-i, mai rar anti-I).

Sunt cunoscute și alte complicații posibile : anemie aplastică insuficientă hepatică, pericardită, miocardită și afectarea sistemului nervos.

În sângele periferic două date sunt caracteristice : o creștere a limfocitelor în număr absolut peste limita normalului până la valori de 10—20 × × 10^9/litru și apariția de limfocite cu aspect morfologic anormal, deseori descrise ca celule mononucleare atipice (în transcripție tradițională veche „celule mononucleare" în drapel").

Morfologia acestor celule este foarte variată și similară cu cea a limfocitelor din sângele periferic, care au fost transformate după o stimulare in vitro cu mitogeni (vezi fig. 7.1).

Celulele anormale sunt mari, cu o citoplasmă abundentă, bazofilă. Nucleul este destul de mare, lobulat sau cu mici prelungiri, cu cromatina fină și cu nucleoli proeminenți. Nucleul este împins spre periferie și uneori marginile lui ating marginile celulei dând aspectul clasic de „celulă în drapel".

Celulele mononucleare atipice descrise sunt limfocite T care au reacționat împotriva limfocitelor B infectate, ce prezintă pe suprafața lor antigene virale (numai celulele B au receptori pentru virus, și anume receptorii CD21).

Multe din limfocitele B infectate sunt morfologic normale și numărul absolut de limfocite B este crescut. La mulți pacienți apar anticorpi heterofili care se formează ca răspuns la antigenele unei specii și reacționează încrucișat cu antigenele aflate pe suprafața unor celule din altă specie. Cei mai caracteristici anticorpi heterofili, aglutinează hematiile de oaie și de cal și pot fi absorbiți de eritrocitele de bou, dar nu și de celulele renale de cobai.

Testul Paul-Bunnell Hăngănuțiu și alte teste mult mai simple pentru mononucleoza infecționasă se bazează pe detectarea acestui tip special de anticorp care se dezvoltă, în proporție de 80—90 % în cursul celei de a doua sau a treia săptămâni de boală.

Titrul de anticorpi scade progresiv și nu mai pot fi detectați după 2—3 luni de la debutul bolii. Anticorpii împotriva proteinelor produse de virus apar în același interval de timp, persistă mulți ani și oferă o imunitate pentru o perioadă lungă de timp.



Fig. 7.1 — Prezentare comparativă a limfocitului din mononucleoza infecționasă față de limfocitul normal.

Mastocitele şi bazofilele

Îşi au originea într-o celulă suşă comună ; ambele exprimă pe suprafaţa lor receptorul Fc R1 care are mare afinitate pentru porţiunea Fc a IgE. Bazofilul se recunoaşte pe frotiu datorită prezenţei de granulaţii caracteristice albastre-negre care conţin în principal histamină, heparină şi numeroase enzime.

Mastocitul este prezent ubicuitar în ţesuturi, fiind însă, absent în sângele periferic. Morfologic se distinge uşor de bazofil, fiind o celulă perfect rotundă, cu nucleul de asemenea rotund, cu numeroase granule albastre care acoperă citoplasma şi nucleul (aspect de „pată de cerneală"). Când IgE se fixează pe bazofil şi mastocit acestea suferă un complex de transformări morfologice şi biochimice care vor canduce la eliberarea unor mediatori similari dar nu identici.

În conformitate cu ultimele cercetări, mastocitele şi bazofilele diferă între ele printr-o serie de aspecte legate de morfologia lor, de distribuţia şi exprimarea structurilor de suprafaţă (tabelul 7.6).

Tabelul 7.6

Ontogenia, distribuţia, mediatorii şi structurile de suprafaţă membranară ale mastocitelor şi bazofilelor

Caracteristici	*Bazofile*	*Mastocite*
Ontogenie şi distribuţie		
Originea celulei precursoare	Măduva osoasă	Măduva osoasă
Sediul de maturare	Măduva osoasă	Ţesut conjunctiv (un număr mic în măduva osoasă)
Celule mature în circulaţie	Da	Nu
Celule mature recrutate din circulaţie în ţesuturi	Da (în momentul răspunsului imun sau inflamator)	Nu
Celule mature cu sediul în ţesutul conjunctiv	Nu	Da
Capacitatea de proliferare a celulelor mature	Neconfirmată	Da (în anumite condiţii)
Durata de viaţă	Zile (ca celelalte granulocite)	Săptămâni/luni (studii pe rozătoare)
Mediatori		
Mediatorii principali din granulele citoplasmatice	Histamina, condroitin sulfaţi, proteaze neutre cu rol în formarea bradikininei — glucuronidaza, elastaza, proteina bazică majoră, proteina cristalului Charcot-Leyden, enzima catepsin G-like	Histamina, heparina, sau condroitin sulfaţi, proteaze neutre, hidrilaze acide, catepsina G, carboxipeptidaze
Mediatori lipidici produşi în condiţii de activare	Leucotriena C4 (LTC4)	PGD2, LTC4, PAF
Citokine eliberate	? (la şoarece par să fie sursa de IL4)	Factorul de necroză tumorală (TNF)

Tabelul 7.6 (continuare)

Caracteristici	*Bazofile*	*Mastocite*
Structuri de suprafaţă		
Receptori pentru Ig	Receptori pentru a IgE (Fc RI) şi Fc a IgG (Fc RII)	Fc RI
Receptori pentru citokine şi factori de creştere	Receptori pentru IL2, IL3, IL4, IL5, IL8 şi SCF (factorul celulei stem ; unele bazofile exprimă un număr mic de receptori c-kit	Receptori de tip C-kit*
Structuri cu rol în adeziunea celulară	LFA-1 (antigenul asociat funcţiei limfocitului, LFA-1 ICAM-1	ICAM-1 (molecula de adeziune intercelulară)

* Receptorii de tip c-kit (pentru tirozin-kinaza codificată de protooncogena c-kit) leagă SCF şi induc proliferarea, maturarea, activarea şi sinteza heparinei de către mastocite.

Funcţia lor nu este complet elucidată — dar aceste celule generează mediatori care influenţează procesele inflamatorii şi sunt implicate în reacţiile acute de hipersensibilitate (vezi tabelul 7.7).

Tabelul 7.7

Mediatori eliberaţi de mastocite şi bazofile

Mediator	*Acţiune*
• histamina	• contracţia fibrei musculare netede • creşterea permeabilităţii vasculare
• substanţa cu acţiune lentă a anafilaxiei SRS-A (leucotriene C4, D4, E4)	• contracţia fibrei musculare netede
• factorul chemotactic al eozinofilelor în anafilaxie	• atracţia chemotactică a enzinofilelor
• factorul activator al plachetelor (PAF)	• activează trombocitele pentru a secreta serotonina şi alţi mediatori • contracţia fibrei musculare netede • creşterea permeabilităţii vaselor
• factorul chemotactic al neutrofilelor	• atracţia chemotactică a neutrofilelor
• activitatea leucotactică (leucotriene B4)	• atracţia chemotactică a neutrofilelor
• heparina	• anticoagulantă
• kalicreina bazofilelor cu acţiune în anafilaxie	• clivează kininogenul pentru a forma bradikinina

În formula leucocitară, procentul de bazofile este de 0,1 %. Principalele cauze ale bazofiliei sunt :

— stări alergice induse de medicamente, alergeni alimentari, inhalanţi.

— boli mieloproliferative cronice, leucemie granulocitară cronică, mieloscleroză cu metaplazie mieloidă, policitemia vera ;

— condiţii foarte variate : mixedem, colită ulceroasă ;

— în boli infecţioase — rubeolă, rujeolă, sinuzită cronică ;

— stress, sarcină, postsplenectomie ;

— mastocitoză sistemică, leucemie cu bazofile (boli foarte rare).

Monocitele se formează dintr-o celulă precursoare mieloidă comună cu seria granulocitară neutrofilă. Îşi au originea în măduva osoasă, circulă în sângele periferic şi se diferenţiază funcţional în ţesuturi, unde devin macrofage.

Nu există un rezervor important de monocite în măduva osoasă, aspect deosebit de seria granulocitară. Monocitele au o durată de viaţă în sângele periferic asemănătoare cu a neutrofilelor, aproximativ 6 ore şi funcţia lor este tot de fagocitoză şi distrugere a microorganismelor.

Important pentru aspectul funcţional al acestei serii, este capacitatea lor de a se replica în ţesuturi, unde pot avea o durată de viaţă până la 80 zile — pentru macrofagele alveolare— şi chiar mai mult pentru celulele Kupffer din ficat. Monocitele pot prezenta diferenţe în aspectul loc morfologic şi conţinutul enzimatic, în funcţie de tipul ţesuturilor.

Celulele monocite-macrofag sunt localizate în : ganglionii limfatici, splină, măduva osoasă, ţesut conjunctiv perivascular, la nivelul tuturor seroaselor (pleura, pericard, peritoneu) în sinovialele articulare, piele, plămân, ficat, os (osteoclast), sistem nervos central (microglia).

La această populaţie comună de monocite şi macrofage adăugăm două tipuri de macrofage derivate din celula mieloidă din măduva osoasă, specializate ca celule prezentatoare de antigen ; celule dendritice (ganglioni, splină, timus) şi celule Langerhans (piele şi timus).

Funcţiile monocitelor şi macrofagelor

1. fagocitează şi distruge bacteriile.
2. captează din sânge detritusurile celulare şi celulele sanguine îmbătrânite.
3. interacţionează cu limfocitele în procesul imun — prezintă antigenul prelucrat, limfocitului prin intermediul sistemului de histocompatibilitate clasa II ; de asemenea secretă interleukina 1 care activează limfocitul T.
4. au efecte citotoxice la nivelul celulelor tumorale.
5. exprimă la suprafaţa membranei receptorul Fc pentru porţiunea Fc a imunoglobulinei şi poate activa componente din sistemul complementarului.
6. secretă o serie de substanţe active : factorul (GM-CSF) stimulator al coloniilor de neutrofile şi monocite ; factorul inhibitor al migrării macrofagului (MIF) ; interleukina 1.
7. secretă factorul de necroză tumorală (TNF).

Anomalii ale monocitelor şi macrofagelor

În cazul seriei monocit-macrofag sunt recunoscute anomalii cantitative şi calitative (exemplu : modificări privind capacitatea de depozitare a acestei serii celulare). Aceste modificări sunt secundare unor alterări congenitale ale unor enzime lizozomale. Monocitoza şi hiperplazia reactivă a macrofagelor sunt cele mai frecvente anomalii.

Proliferările seriei monocit și macrofag pot fi benigne și maligne (vezi tabelul 7.8). Proliferările maligne includ leucemia acută mielo-monocitară, leucemia acută monocitară, boala Latterer-Siwe și reticuloza medulară histiocitară. Aceasta din urmă este o boală a adultului, pe când boala Letterer-Siwe afectează în special copiii.

Tabelul 7.8

Anomalii ale monocitelor și macrofagelor

I. *Hiperplazia reactivă a monocitelor și macrofagelor*	
a) Boli infecțioase:	tuberculoza, sifilis, bruceloza, malaria, lepra, listerioza, schistostomiaza, leishmanioza, histoplasmoza, criptococoza
b) Boli neoplazice:	leucemia mielomonocitară, boli limfoproliferative și mieloproliferative, sindroame mielodisplazice și alte boli maligne
c) Boli hematologice:	anemie hemolitică, status post-splenectomie, convalescența după neutropenie
d) Boli reumatice:	poliartrita reumatică, boala lupică
e) Boli inflamatorii și ciroza hepatică ale tractului gastro-intestinal	
f) Alte afecțiuni:	sarcoidoza, reacții medicamentoase, hiperplazia reactivă cu macrofage la substanțe chimice (beriliu, siliciu și substanțe organice)
II. *Boli proliferative*	
a) Neoplazii:	leucemia monocitară și leucemia mielo-monocitară, boala Letterer-Siwe, reticuloza histiocitară medulară
b) Reactive:	granulomul eozinofilic, boala Hand-Schuller-Christian, boala hemofagocitară asociată cu virus
III. *Tezaurismoze*:	boala Gaucher, boala Niemann-Pick, boala Fabry, boala Tay-Sachs, boala cu histiocite albastre
IV. *Sindroame aspociate* cu disfuncția monocitului și macrofagului	
a) Congenitale:	boala cronică granulomatoasă, deficiența de mieloperoxidază, sindromul Chediak-Higashi
b) Dobândite:	macrofagele la fumători, macrofagele din lepra lepromatoasă, tuberculoza miliară, infecții fungice diseminate

Tabloul clinic în ambele boli este asemănător cu cel al limfoamelor maligne. Aspectele comune sunt: febra, limfadenopatia, scăderea ponderală, hepatosplenomegalia. Leziunile cutanate și osoase (osteoliză întinsă) sunt obișnuite pentru boala Litterer-Siwe și mai puțin frecvente în reticuloza histiocitară medulară.

Diagnosticul în ambele boli se bazează pe evidențierea macrofagelor maligne în țesuturi. Ambele boli sunt rapid progresive, iar prognosticul este fatal.

În categoria bolilor maligne ale seriei monocit-macrofag se descriu și alte boli ca Hand-Schuller-Christian și granulomul eozinofilic. Boala Hand-Schuller-Christian este caracterizată prin acumulare focală de macrofage care conțin cantități mari de lipide, în jurul cărora există un număr mare de leucocite (limfocite), plasmocite, neutrofile, eozinofile.

Această boală este mai frecventă la copii dar poate fi întâlnită și la adulți. Evoluția bolii este extrem de variabilă. Leziunile pot fi la nivelul tuturor organelor dar cele mai frecvente localizări sunt cele cutanate, osoase, pulmonare.

Afectarea osoasă se produce mai ales la nivelul zonei sellare ; aceasta explică aspectul clinic compus din triada ; exoftalmie, diabet, insipid, leziuni litice osoase la nivelul calotei. Granulomul eozinofilic este o boală caracterizată prin acumulare localizată de macrofage și eozinofile, leziunile fiind în special osoase. Tratamentul acestor boli maligne ale seriei monocit-macrofag constă din iradierea leziunilor, osoase, corticoterapie (vinblastin) și imunosupresoare.

Aproximativ 15% din pacienți mor datorită complicațiilor infecțioase sau insuficienței pulmonare.

Mai rar întîlnită în seria monocit-macrofag este afecțiunea denumită „sindrom hemofagocitic asociat cu virus". Cel mai frecvent implicat este virusul herpetic.

Clinic, bolnavii prezintă hepato-splenomegalie, limfadenopatie, rash cutanat și pancitopenie. Macrofagele care proliferează în această boală, conțin în citoplasmă eritrocite fagocitate. Evoluția este benignă auto-limitată, deosebită de reticuloza histiocitară medulară. În aceasta din urmă, macrofagele prezintă din puct de vedere morfologic multiple atipii și sunt puțin diferențiate deși clinic boala poate prezenta același aspect : hepatosplenomegalie, rash cutanat, adenopatie.

Reacțiile leucemoide

În unele situații, examinarea obișnuită a frotiului de sânge periferic descrie anomalii morfologice, care corelate cu parametrii cantitativi ai hemogramei (valoarea hemoglobinei, număr de leucocite, număr de trombocite) ar putea sugera diagnosticul de leucemie.

În aceste condiții, numărul de leucocite este peste 50×10^9/litru și uneori tabloul sanguin periferic seamănă cu cel de leucemie granulocitară cronică sau cu cel de leucemie limfatică cronică.

În formula leucocitară, pe lângă numărul crescut de leucocite, există forme tinere : mieloblast (1%), promielocit (1%), cu un procent mediu de mielocite (5—10%) și metamielocite (5—10%). În leucocitele neutrofile din reacția leucemoidă vor fi prezente granulații toxice și corpi Döhle.

În formulă lipsesc bazofilele caracteristice bolilor mieloproliferative — exemplu — leucemia granulocitară cronică — cu care seamănă ca mod de desfășurare a formulei. Se indică determinarea fosfatazei alcaline leucocitare al cărei nivel este zero (0) în leucemia granulocitară cronică și este mult crescut peste normal în reacțiile leucemoide.

Reacția leucemoidă cu număr crescut de leucocite și cu un procent absolut de limfocite, trebuie diferențiată de leucemia limfatică cronică. Diagnosticul se bazează pe anamneză, vârstă, aspect infecțios clinic sever și absența sindromului hemoragipar. Reacțiile leucemoide cu limfocitoză pot apare ca un răspuns exagerat al organismului — la o infecție — de obicei — tusea convulsivă sau mononucleoza infecțioasă (vezi tabelul 7.9).

Cauzele reacției leucemoide

• infecții severe bacteriene: cu reacție leucemoidă mieloidă/mieloblastică)	pneumonii, meningita pneumococică, difteria, tuberculoza (perioada activă)
• infecții virale (reacție leucemoidă limfoidă) și bacteriene cu:	mononucleoza infecțioasă, limfocitoza acută virală a copilului, varicela, TBC
• intoxicații (cu mercur), eclampsie, arsuri	
• boli maligne, cu metastaze osoase (carcinoame gastrice, de prostată, bronhopulmonar), mielom multiplu în cazuri rare, boala Hodgkin)	
• hemoragii acute severe, hemoliză brutală intravasculară sau extravasculară	
• Sindromul Down (în perioada neo-natală)	

Reacția leucoeritroblastică

Aspectul caracteristic este prezența pe frotiul de sânge periferic a unui număr crescut de normoblaști și a unor celule imature din seria granulocitară (mielocite mature). Obligatoriu, numărul de leucocite depășește 15×10^9/litru.

Tabloul cu aspect leucoeritroblastic este prezent când măduva osoasă este infiltrată cu celule maligne (carcinom, limfom, mielom multiplu, leucemii), înlocuită cu țesut fibros (mielofibroză primară și secundară) sau infiltrată cu celule de depzitare (boala Gaucher).

Tabloul leuco-eritroblastic poate să se observe în hemoragii severe sau în hemoliza brutală. De asemenea, este prezent post splenectomie precum și în talasemia intermediară sau majoră.

Aspiratul de măduvă osoasă este obligatoriu pentru a elucida diagnosticul diferențial. Dacă suspectăm o anemie hemolitică la un pacient splenectomizat, cu o infecție bacteriană supraadăugată, se completează cercetarea atentă a frotiului de sânge periferic cu electroforeza hemoglobinei. Pentru talasemia majoră tip Cooley, tabloul leuco-eritroblastic este caracteristic în 70% din cazuri și în 100% din cazuri dacă pacienții sunt plenectomizați. Aceasta a determinat pe clinicieni să denumească anemia Cooley — „anemia hemolitică mediteraneeană cu leucoeritroblastoză".

Sindroamele mielodisplazice

Termenul este folosit pentru a descrie un grup de boli în care există evidența unei anomalii a maturației celulare (displazie) la una sau mai multe linii meloide. Producția de elemente sanguine din liniile celulare displazice, este ineficiența, se distruge intramedular și în consecință apare anemia, trombocitopenia și neutropenia.

Populația de celule displazice, reprezintă o clonă anormală derivată dintr-o celulă mieloidă multipotentă. Clona anormală este stabilă petru o perioadă de timp variabilă (de multe ori o perioadă de câțiva ani). Aceasta

poate genera clone noi celulare asociate cu creşterea hematopoiezei ineficiente, cu creşterea aspectului disfuncţional al celulelor mature sau cu proprietăţi evidente de tip malign.

Aceste aspecte duc la apariţia tabloului de leucemie acută mieloidă. La o parte din pacienţi sindromul mielodisplazic este consecinţa unui tratament cu citostatice aplicat anterior sau iradierii, dar la cei mai mulţi bolnavi nu există factori etiologici care să poată fi puşi în evidenţă cu uşurinţă.

Majoritatea pacienţilor cu sindrom mielodisplazic au peste 60 ani ; la această vârstă sindromul mielodisplazic poate fi de 6 ori mai frecvent decât leucemia acută mieloblastică.

Unii bolnavi sunt diagnosticaţi incidental, pacientul prezentându-se pentru un examen hematologic de rutină. Un grup de bolnavi cu sindrom mielodisplazic, se poate prezenta pentru acuze legate de anemie, trombocitopenie, neutropenie şi anomalii ale funcţiei neutrofilului şi trombocitelor (stare de confuzie, dispnee, sângerări spontane sau alte manifestări hemoragice, infecţii repetate care nu răspund la tratamentul cu antibiotice).

Pe frotiul de sânge periferic în multe cazuri se descrie o varietate de anomalii. Uneori o singură anomalie ar putea fi suficientă pentru diagnostic ; alte modificări pe frotiu apar mai târziu.

Anomaliile pe care le putem descrie pe frotiu sunt : macrocitoza (nu se datorează deficienţei de vitamina B_{12} sau folaţi), neutrofile cu un număr redus de granule sau cu anomalia Pelger-Huet (nucleul neutrofilului bilobat), prezenţa de trombocite mari. În măduva osoasă se pot descrie : eritropoieza megaloblastică (nu este datorată deficienţei de vitamina B_{12} sau folaţi), sideroblaşti inelari, aspect neregulat al nucleului din eritroblast sau prezenţa de 2 nuclei în acelaşi eritroblast.

Există de asemenea, anomalii cromozomiale cum ar fi monozomia 5 sau 7. În diagnosticul diferenţial pe care-l facem, cu leucemia acută, trebuie avut în vedere numărul de celule blastice care nu depăşeşte valoarea de 30% din totalul de celule nucleate din măduvă. Pe baza datelor hematologice, grupul de cooperare FAB a clasificat sindroamele mielodisplazice în 5 categorii : detalii ale acestei clasificări sunt prezentate în tabelul 7.10.

Tabelul 7.10

Clasificarea sindroamelor mielodisplazice (FAB)

Sindrom	*Sânge periferic*	*Măduva osoasă*
Anemie refractară	blaşti 1%	blaşti 5% ; sideroblaşti 15%
Anemie refractară cu sideroblaşti inelari (anemie sideroblastică primară)	macrocite, megalocite (volum mediu al hematiei crescut) — modificări ale seriei roşii	blaşti 5% ; sideroblaşti inelari 15% (medie 50%)
Anemie refractară cu exces de blaşti (AREB)	blaşti 5%	blaşti 5—20%
Leucemie cronică mielomonocitară	monocite în număr crescut 1,0×10⁹/l granulocite adesea crescute blaşti 5%	blaşti 20% promonocitele ar putea fi crescute
Anemie refractară cu exces de blaşti în transformare	blaşti 5% sau corpi Auer prezenţi	blaşti 20—30% sau corpi Auer prezenţi

Sindromul de anemie refractară cu sideroblaști inelari are un prognostic mult mai bun decât alte entități clinice. Numai o parte din aceste anemii refractare dezvoltă leucemii acute.

Tratamentul acestor pacienți este început numai în momentul de evoluție al bolii când o parte din simptome devin evidente și creează o stare alterată. Tratamentul citopeniei este dificil și uneori este aplicat un tratament suportiv cu transfuzie de trombocite, transfuzie de masă eritrocitară, un tratament adecvat cu antibiotice.

Asupra numărului de leucocite se poate acționa cu agenți de tip citotoxic cum ar fi doze mici de citosinarabinozin (Cytosar) sau acid cis-retinoic. Dacă apare leucemia acută mieloidă, cei mai mulți pacienți, au o evoluție scurtă de câteva luni ; acest tip de leucemie răspunde foarte puțin la tratament.

Leucemiile

Definiție

Leucemiile sunt boli neoplazice care rezultă din transformarea malignă a celulelor precursoare hematopoietice. Celulele maligne circulă prin sânge și infiltrează orice țesut din organism. Leucemiile sunt boli clonale deoarece apar prin proliferarea unei singure celule.

În aproape 20% din cazurile de leucemie acută și în leucemia granulocitară cronică, celula care suferă transformarea este probabil, celula sușă pluripotentă (acea celulă capabilă să genereze toate liniile celulare sanguine inclusiv seria limfatică). În alte cazuri, se presupune că leucemiile rezultă din celulele precursoare mult mai mature cu posibilități de diferențiere restrânse la una-trei linii celulare.

Clona malignă va genera o populație de celule hematopoietice, care sunt incapabile de a se matura (fenomenul de „blocare" a maturației). Apariția celulelor leucemice presupune mai multe etape care includ defecte de creștere și diferențiere. Una dintre aceste etape, se referă la dobândirea capacității de producere a unor factori de creștere proprii celulelor leucemice — fenomen care stă la baza proliferării autonome a acestor celule.

Astfel, s-a constatat recent că celulele leucemice ar putea produce unul sau mai mulți factori hematopoietice de creștere : factori stimulatori ai coloniilor granulocitelor și macrofagelor (GM-CSF), interleukina 1 (IL-1) și interleukina 6 (IL-6), factorul alfa de necroză tumorală (TNFα). Acești factori conferă celulelor leucemice un avantaj de creștere, astfel că, in vitro — aceste celule formează colonii, în absența serului sau oricărui factor de creștere, adăugat în cultură.

În general, celulele leucemice se divid după o rată mai mică decât celulele normale (parcurg mai lent ciclul celular).

Clasificare

Există 4 forme comune ale leucemiei : acută limfoblastică, acută mieloidă, granulocitară, cronică și limfatică cronică. Termenii „acută" și „cronică" se referă la evoluția naturală a bolii. Pacienții cu forma acută au o evo-

luţie de câteva săptămâni sau luni, spre deosebire de cei cu formă „cronică" care au o durată de supravieţuire mai lungă.

Clasificarea clinică a leucemiilor corespunde cu gradul de maturitate a tipului celular predominant, prezent în măduva osoasă şi în sângele periferic. Celulele cu gradul de maturaţie cel mai redus, asemănătoare cu celulele blastice, constituie tipul celular predominant găsit în sângele periferic şi măduva osoasă din leucemia acută.

În leucemiile cronice predomină celulele cu un aspect morfologic mult mai matur. Tipurile celulare predominante care sunt găsite în cele 4 forme comune de leucemie sunt prezentate în tabelul 7.11.

Tabelul 7.11

Tipurile celulare predominante în 4 forme majore de leucemii

Tipul de leucemie	*Tipul celular predominant în măduvă şi sângele periferic*
Limfoblastică acută	Limfoblaşti
Mieloblastică acută	Mieloblaşti, uneori promielocite, monoblaşti sau promonocite ; Ocazional eritroblaşti şi rareori megakarioblaşti
Limfatică cronică	Limfocite
Granulocitară cronică (mieloidă)	Neutrofile, mielocite, metamielocite

În ultima decadă, anticorpii monoclonali faţă de variate antigene celulare şi tehnicile citochimice au permis o recunoaştere mai bună a celulelor leucemice şi realizarea unui sistem internaţional de clasificare a leucemiilor acute.

Modelul propus de grupul de cooperare francez-american-englez — FAB este prezentat în tabelele 7.12 şi 7.13.

Tabelul 7.12

Clasificarea FAB : a leucemiilor acute limfoblastice

Categoria FAB	*Aspecte ale limfoblaştilor leucemici — în măduva osoasă — în sângele periferic*
L_1	Celulă mică, citoplasma redusă şi aspect uniform
L_2	Celulă mare, pleiomorfică cu citoplasma abundentă
L_3	Celulă mare cu citoplasma bazofilă moderat abundentă şi numeroase vacuole (celule asemănătoare cu cele descrise în limfomul Burkitt)

Tabelul 7.13

Clasificarea FAB a leucemiilor acute mieloide (M1—M7)

Categoria FAB	*Aspecte din măduva osoasă*
M_1 — leucemie mieloblastică fără maturaţie	Predomină mieloblaşti ; cei mai mulţi sunt imaturi sau foarte puţin maturi
M_2 — leucemie mieloblastică cu maturaţie	Predomină mieloblaştii ; unele celule se pot matura până la stadiul de promielocit
M_3 — leucemie promielocitară	Predomină promielocitele cu granulaţii în citoplasmă
M_4 — leucemie mielo-monocitară	Evidenţa unei maturări a seriei granulocitelor şi monocitelor ; promonocite şi monocite 20% în sângele periferic sau în măduva osoasă
M_5 — leucemie monocitară	Predomină monoblaştii şi promonocitele
M_6 — eritroleucemie	Prezenţa unui procent crescut de eritroblaşti cu multe anomalii morfologice alături de 1—10% mieloblaşti
B_7 — leucemie megakarioblastică	Predomină megakarioblaştii şi micromegakariocitele şi se poate asocia cu mielofibroza acută

Mai există o clasificare a leucemiilor acute limfoblastice, pe baza markerilor imunologici : antigenele de suprafaţă ale limfocitelor B şi T, prezenţa TdT şi a antigenului comun al leucemiei acute limfoblastice (CALLA sau CD 10) — vezi tabelul 7.14.

Tabelul 7.14

Clasificarea leucemiei acute limfoblastice pe baza unor markeri imunologici

Tipul leucemiei	*P(%)*	*Markeri*	*Anom. „n"*	*Rearanjarea genelor ptr. Ig*	*Riscul de recădere după tratament*
LAL — forma comună	50	CALLA, T T, posibil IgM în citoplasmă	14 q^+,	+	standard
LAL — cu celule T	20	Antigenele celulei T, T T	t (11, 14)	—	mare
LAL cu celule B	5	Ig de suprafaţă	t (8 ; 14)	+	mare
LAL cu celule „nule"	25	TdT poate fi prezentă	t (4 ; 11)	±	mare

Etiologie

Etiologia leucemiilor este încă sub investigaţii atente. Studiile suşe de şoareci, înrudite au arătat că există o susceptibilitate a acestor animale de a dezvolta leucemie, bazată pe interacţiunea complexă, dintre factori genetici şi alţi factori, cum ar fi vârsta, statusul hormonal şi imunologic, gradul de expunere la iradiere, substanţe chimice leucemogene sau virusuri.

De exemplu, anumite suşe de şoareci (C3H) foarte rar dezvoltă spontan o formă de leucemie, chiar, la vârsta înaintată („old age") dar o pot prezenta, frecvent, la un interval scurt după iradiere.

Din contră, alte suşe (exemplul Ak) pot dezvolta spontan leucemie la vârste înaintate, frecvent, la un interval scurt după iradiere. Dezvoltarea leucemiei la oameni, de asemenea, pare să fie dependentă de interrelaţia dintre mai mulţi factori. În continuare vom discuta factorii care se presupune a fi implicaţi în procesul de leucemogeneză la oameni.

Iradierea

Evidenţa că iradierea poate fi un factor leucemogen la oameni, se bazează pe date care au arătat o incidenţă crescută a leucemiilor în următoarele situaţii:

1. La supravieţuitorii bombardamentului atomic de la Hiroshima şi Nagasaki, care au primit o singură dată în viaţă o doză mare de iradiere pe toată suprafaţa corporală.
2. La pacienţii cu spondilită ankilopoietică, care au primit doze repetate de iradiere pe regiunea coloanei vertebrale, în special dorso-lombare sau sacrate.

Câteva aspecte ale leucemiei care apare după iradiere parţială sau totală merită a fi menţionate, acestea sunt:

1. există o relaţie directă între doza de iradiere şi riscul leucemiei;
2. numai o anumită proporţie din indivizii sănătoşi dezvoltă leucemie (unul din 60 pacienţi iradiaţi puternic prin bombardament atomic, dezvoltă o leucemie în decurs de 12 ani).
3. există o perioadă destul de lungă de la expunere până la debutul leucemiei (vârful incidenţei leucemiilor acute sau cronice se situează la 5 ani, după expunere).
4. iradierea induce leucemie acută şi cronică mieloidă precum şi leucemie acută limfoblastică, dar nu induce leucemie limfatică cronică.

Nu este dovedită validitatea acelor observaţii că ar exista o incidenţă mai mare a leucemiei la copiii născuţi din mame expuse la iradiere în cursul perioadei de sarcină.

Substanţele chimice. Un factor leucemogen care ar putea fi incriminat este expunerea populaţiei la anumite substanţe chimice cum ar fi poluanţii din mediul înconjurător şi medicamentele. Există o evidenţă convingătoare că benzenul este şi mielotoxic şi leucemogen.

Mielosupresia indusă de medicamentele citotoxice (clorambucil, endoxan) poate uneori să preceadă apariţia leucemiei. Există, de asemenea, o dovadă din studiile epidemiologice, care ar implica şi alte substanţe în etiologia leucemiei: petrolul, produse petrolifere, pesticide, coloranţi.

Tratamentul cu diferiţi agenţi antitumorali cum ar fi: procarbazina, melphalanul, thio-TEPA, clorambucilul (leukeran) şi ciclofosfamida sunt asociate cu un risc crescut al leucemiei. În cazul melphalanului, clorambucilul, ciclofosfamidei, sunt discutate cazurile de leucemii apărute la pacienţi care nu suferă de boli maligne, dar care au fost trataţi cu aceste medicamente alchilante, pentru boli de colagen, sau vasculite sistemice — de exemplu — boala Wegener tratată cu ciclofosfamida are un răspuns bun în 90% din cazuri, dar un număr de pacienţi pot dezvolta leucemie acută ca urmare a acestui tratament.

Virusurile. Virusurile sunt implicate în leucemogeneză la şoareci, pui de găină, şobolani şi pisici. Totuşi numai un singur virus a fost implicat în leucemogeneză umană : HTLV-1-virus izolat de la pacienţii cu limfomul T leucemic.

Acest tip rar de leucemie este endemic în anumite regiuni din Japonia, dar există şi localităţi cu grupuri de populaţie afectată, după cum există şi cazuri izolate, descrise la populaţia neagră din Vestul Indiei şi din U.S.A.

HTLV-1 nu se integrează în genomul celulei gazdă pentru a forma o oncogenă. Virusul ar putea produce o proteină reglatoare care ar afecta activitatea genelor celulare.

Factorii genetici. Nu există dovezi suficient de convingătoare asupra rolului factorilor genetici în leucemogeneza umană, spre deosebire de modelele experimentale pe şoarece. De exemplu, s-a descoperit că, urmărind dezvoltarea leucemiei acute la unul din gemenii univitelini, există o şansă de 25% ca cel de al doilea geamăn să dezvolte tabloul de leucemie acută în decurs de săptămâni sau luni.

De asemenea, există un număr relativ mic de cazuri de leucemie observate la una sau mai multe generaţii ale aceleiaşi familii. La prima vedere, aceste date ar putea indica intervenţia unor factori genetici — totuşi, există controverse, dacă frecvenţa cu care două sau mai multe cazuri de leucemie, care se observă în aceeaşi familie este mai mare, decât frecvenţa care se poate observa prin hazard.

Deoarece familiile trăiesc în aceleaşi condiţii ambiante şi folosesc acelaşi tip de alimente, este dificil de afirmat că, factorii genetici sunt singurii implicaţi în apariţia leucemiei familiale ; ar putea interveni în egală măsură şi factorii din mediul înconjurător.

O evidenţă mult mai sigură a rolului factorilor genetici în leucemogeneza umană, se poate obţine din incidenţa crescută a leucemiei acute mieloide la pacienţii cu sindrom Down, cu anemie Fanconi sau cu sindromul Bloom, toate aceste afecţiuni fiind cunoscute cu anomalii cromozomiale.

Oncogenele. Creşterea celulelor normale este controlată de un grup de gene denumite protooncogene. Produşii acestor gene şi modul în care reglează proliferarea celulară normală nu sunt complet cunoscute. Totuşi pot fi menţionate două tipuri de proteine care sunt presupuse a fi implicate :

1) factorii de creştere sau receptorii transmembranari pentru factorii de creştere, codificaţi de o parte din oncogene.

2) proteine implicate în conversia semnalului primit de receptorii membranari ai factorilor de creştere în reacţii biochimice intracitoplasmatice şi intranucleare care reglează proliferarea celulară.

Aceste proteine sunt codificate de un alt grup de protooncogene.

Există dovezi referitoare la faptul că celula malignă suferă una sau mai multe modificări ale protooncogenelor, care sunt astfel activate în oncogene (gene implicate în malignizarea unei clone celulare).

Teoretic, activarea oncogenelor ar putea determina atât iniţierea procesului tumoral cât şi progresiei tumorii (evoluţia clonei mutante cu dobândirea caracterelor maligne).

Protooncogenele pot fi activate prin :

1. mutaţii punctiforme ;

2. integrarea AD viral în genomul gazdă la nivelul protooncogenelor ;

3. amplificarea genică (formarea unor copii multiple ale genelor cu creşterea exprimării genelor).

4. translocarea într-un locus activ pentru transcripţie.

Recent, activarea anumitor proto-oncogene a fost implicată în unele leucemii şi limfoame umane. De exemplu, formarea cromozomului Philadelphia, marker-ul leucemiei granulocitare cronice şi prezent de asemenea în 5—25 % din cazurile de leucemie acută limfoblastică este asociat cu activarea protooncogenezei abl.

Cromozomul Philadelphia rezultă din translocarea unei porţiuni de pe braţul lung al cromozomului 22, pe braţul lung al cromozomului 9. Această modificare este notată t (9 ; 22) sau mai precis t ($9q^+$; $22q^-$).

În acest proces de translocare regiunea numită BCR („break point" sau „cluster region") de pe cromozomul 22 va fi ataşată de capătul 3' (zona de desfacere) al protooncogenei abl de pe cromozomul 9. Va rezulta astfel gena de fuziune BCR-abl. Produsul normal de sinteză a protooncogenei abl este tirozin-kinaza citoplsamatică, care catalizează fosforilarea tirozinei implicată în creşterea celulară.

Proteina de fuziune BCR-abl apărută în leucemia granulocitară cronică are o activitate anormală de tirozin-kinază. În tabelul 7.15 sunt prezentate câteva tipuri de oncogene implicate în leucemiile umane.

Tabelul 7.15

Oncogene implicate în leucemiile umane

Boala	*Proto-oncogena*	*Proteina protooncogenei*	*Evenimentul care activează protooncogena*	*Prevalenţa activării*	*Efectele activării asupra funcţiei celulare*
LGC	abl	Tirozin-kinaza citoplasmatică	t (9 ; 22), BCR de pe cromozomul 22 este translocată la abl de pe cromozomul 9	100	Proteina de fuziune BCR-abl (210kD) cu activitate anormală de tirozin-kinaza
LAL cu celule B	abl	Tirozin-kinaza citoplasmatică	t (9 ; 22) punctul de desfacere a BCR diferă de cel prezentat mai sus	5—25	Proteina de fuziune BCR-abl (190 kD)
LAL cu celule B	N-ras	Proteine care leagă GTP implicate în conversia semnalului	Mutaţie punctiformă	15	Proteina mutantă N-ras
LAM	N-ras K-ras H-ras	Proteine care leagă GTP implicate în conversia semnalului	Mutaţie punctiformă	25	Proteina mutantă ras
LAL cu celule T	myc	Localizată în nucleu ; cu funcţie neprecizată	t (8 ; 14), myc de pe cromozomul 8 este translocată la gena care codifică TCR de pe cromozomul 14	10—20	Exprimare anormală a genei myc

LGC — leucemia granulocitară cronică
LAL — leucemia acută limfoblastică
LAM — leucemia acută mieloblastică
TCR — receptorul celulei T

Mutațiile punctiforme la nivelul protooncogenei N-ras au fost observate nu numai în leucemiile acute ci și în sindroamele mielodisplazice. Este posibil ca la activarea protooncogenelor să contribuie atât substanțele chimice cât și virusurile.

Aspecte comune tuturor leucemiilor

Există un număr de aspecte care pot fi comune, pentru toate tipurile de leucemii. Acestea sunt :

1. infiltrarea și înlocuirea măduvei osoase cu celule leucemice, ceea ce cauzează anemie, neutropenie și trombocitopenie (pancitopenie) ;
2. infiltrarea altor țesuturi și organe cu celule leucemice ;
3. creșterea metabolismului bazal, când turnover-ul masei celulare maligne este mare, ceea ce conduce la pierderea în greutate, și transpirații profuze (semne clasice pentru hiperactivitate metabolică).

Semnele clinice cele mai comune ale leucemiei sunt legate de infiltrația măduvei osoase. Astfel, anemia, cauzează astenie psihică, oboseală fizică, dispnee. Neutropenia, agravată prin tratamentul citostatic, determină infecții severe bacteriene (pneumonii și septicemii). Trombocitopenia explică sindromul hemoragic cutanat și mucos.

Infecțiile cu gramnegativi predomină, flora intestinală a pacientului fiind sursa septicemiilor. Bacteriile implicate sunt : Escherichia coli, Klebsiella sau Pseudomonas aeruginosa. Se pot remarca și infecții cu grampozitivi — stafilococ auriu.

Alte microorganisme mai puțin obișnuite — cum ar fi stafilococul epidermidis, pot fi de asemenea implicate ca o consecință a implantării cateterelor. Când tratamentul citotoxic produce o imunodepresie marcată, pot apare infecții cu agenți oportuniști (infecții prezente ocazional, la indivizi cu un sistem imun normal, dar frecvente la imunodeprimați), de exemplu cu Candida, Aspergillus, Pneumocystis carinii.

De asemenea neutropenia poate fi asociată și cu infecții generalizate și fulminante cu virusuri (herpes simplex, herpes zoster). Manifestările hemoragice sunt reprezentate de purpură, epistaxis, sângerări gingivale, hematoame, secundare unor traumatisme minore în regiunea poplitee, pe fața dorsală a coapsei, datorită poziției șezânde.

Mai puțin frecvente sunt sângerările la nivelul altor organe : ochi, sistem, nervos, central, ureche internă.

Infiltrarea medulară și extramedulară variază în cele două tipuri de leucemie, acută și cronică, în funcție de stadiul de progresie al bolii. Afectarea extramedulară este la rândul ei dependentă de tipul predominant de celulă blastică.

Leucemiile acute

Atât leucemia acută limfoblastică (LAL) cât și leucemia acută mieloblastică (LAM) se pot observa la orice vârstă. Totuși, LAL este tipul predominant la copii, iar LAM este tipul comun la adulți.

Incidenţa LAL este de 1—2 cazuri la 100 000 oameni pe an, cu distribuţia maximă a frecvenţei la vîrsta de 3—4 ani. Incidenţa LAM la copii este mai mică, dar creşte cu vârsta, ajungînd la 2 cazuri la 100 000 oameni pe an la vârsta de 60—65 ani.

Aspecte clinice

Pacientul prezintă o stare generală alterată cu simptoame instalate recent (în câteva zile sau săptămâni). Cele mai obişnuite aspecte clinice sunt: paloare, febră, variate infecţii şi sindromul hemoragipar moderat sau sever.

În cazul leucemiei acute promielocitare (M3) manifestările hemoragice sunt deosebit de severe datorită unui sindrom de coagulare diseminată intravasculară, declanşat de conţinutul granulelor din citoplasma celulei blastice. Durerile osoase sunt frecvente în LAL şi pot afecta copiii atât de mult încât ei nu se pot deplasa din pat, sau au un mers dificil, schiopătat, foarte dureros.

Percuţia osoasă (calotă, stern, tibie) este extrem de dureroasă. Bolnavii pot prezenta o moderată mărire de volum a ficatului, splinei şi a ganglionilor — deşi aceste aspecte clinice lipsesc în LAM. Un aspect particular pentru leucemia mielomonocitară (M4) şi leucemia acută monocitară (M5) este infiltraţia gingivală.

În LAL cu celula T se poate descoperi de multe ori o masă mediastinală datorită măririi de volum a timusului. În toate leucemiile acute, dar mai ales în LAL sunt prezente simptome datorate infiltraţiei meningelui (cefalee, greaţă, vărsături, tulburări de vedere).

Infiltraţia testiculară este, de asemenea, comună pentru cazurile tratate de leucemie acută limfoblastică.

Anomaliile din sângele periferic şi măduva osoasă

Sângele periferic

Anemia normocromă, normocitară, şi trombocitopenia sunt aspecte comune. Numărul de leucocite din sângele periferic este obişnuit crescut, dar această modificare nu este esenţială pentru diagnosticul de leucemie, deoarece aproximativ 1/3 din pacienţii cu leucemie acută au un număr de leucocite care variază între limitele normalului ($4—10 \times 10^9$) în primele stadii ale bolii.

Un procent de 50% din pacienţi prezintă un număr de leucocite moderat crescut: $10—50 \times 10^9/l$ ($10\,000—50\,000/mm^3$). Există un procent de 10—15% din bolnavi la care numărul este scăzut, uneori prezentând o leucopenie severă: $2\,000/mm^3$.

În LAL, în majoritatea cazurilor, există în sângele periferic o proporţie variabilă de celule nucleate atipice, limfoblaşti. La cei mai mulţi pacienţi, limfoblaştii sunt mici, cu citoplasma redusă şi cu un aspect uniform (FAB tipul L1). În restul cazurilor, celulele sunt mai mari cu citoplasma bine reprezentată (L2, L3).

În tipul de leucemie LAL-L2 citoplasma abundentă este heterogenă din punct de vedere al afinităţii tinctoriale; celula şi nucleul pot avea variaţii de formă şi mărime (forma pleiomorfică).

În forma LAL-L3 celula este tot de talie medie sau mare, dar cu o citoplasmă mai abundentă, intens bazofilă și cu numeroase vacuole.

În LAM pe frotiul de sânge periferic există un număr variabil de mieloblaști. Aceștia sunt mai mari, cu citoplasma mai bogată și cu zone diferite de afinitate tinctorială comparativ cu limfoblaștii. Mai mult, în unele forme de leucemie, mieloblaștii conțin un număr mic de granulații azurofile în citoplasmă, care indică linia mieloidă. În mieloblaști, într-o proporție mai redusă se pot remarca și corpi Auer, 1—2 pe celulă blastică, foarte fini, care apar ca niște virgule sau bastonașe foarte subțiri.

Dacă ne gândim la prezența lor și urmărim cu atenție mai multe câmpuri microscopice, avem șansa, ca într-un procent de 20% să îi recunoaștem (predomină în formele M1 și M2).

Am încercat în tabelul 7.16 să prezentăm aspectele morfologice, citochimice și imunochimice care sunt evidențiate pentru a distinge mieloblastul leucemic de limfoblastul leucemic. În LAM alături de mieloblaști pot fi prezente și alte celule anormale : promielocite, mielocite, neutrofile agranulare sau neutrofile cu anomalie Pelger-Huet (nucleu cu 2 segmente unite printr-o punte cu cromatina), celule din seria monocitară, eritroblaști și megacarioblaști.

Foarte rar, la pacienții cu leucemii acute, la prima examinare a frotiului de sânge periferic, nu se observă nici o celulă blastică ; acești pacienți sunt descriși ca având leucemie acută aleucemică.

Măduva osoasă

Atât în leucemia acută LAL cât și în LAM, măduva osoasă este hipercelulară. În LAL măduva este infiltrată cu limfoblaști și limfocite într-un procent absolut. Există diferențe între limfoblaști, în cele trei tipuri admise de clasificarea AB. Aceste diferențe sunt aceleași ca și pentru limfoblastul observat pe frotiul periferic.

În LAM, mai mult de 30% din celulele nucleate din măduvă sunt blaști leucemici (mieloblaști). Procentul poate depăși 50% dacă la mieloblaști se adaugă promielocite atipice. Există aspecte citologice speciale în măduva osoasă în diferitele categorii FAB (M1—M7) care sunt prezentate în tabelul 7.13.

La un procent de 25% din adulți și 1—4% din copiii cu LAL, celulele blastice pot prezenta cromozomul Ph 1. Deoarece o parte din pacienții cu leucemie granulocitară cronică (LGC) pot suferi o transformare limfoblastică (puseu blastic cu celulă sușă limfoidă).

S-ar putea afirma că celula de origine a leucemiei acute LAL cu Ph 1, ar putea fi o celulă stem pluripotentă (adică, o celulă care formează atât celula stem mieloidă cât și celula stem limfoidă).

Cazurile de leucemie acută cu Ph 1 negative ar putea avea alte anomalii cromozomiale mai puțin obișnuite. De asemenea au fost descrise anomalii cromozomiale asociate cu LAM, iar unele dintre ele sunt specifice anumitor categorii FAB (ex. t(8, 21) pentru M2 și t (15, 17) pentru M3). La unii pacienți cu leucemie acută LAM, care sunt heterozigoți pentru izoenzimele G6PD, toate granulocitele, macrofagele, eritrocitele și megacariocitele conțin o singură izoenzimă — cea prezentă în celulele leucemice — sugerând că transformarea malignă a afectat celula stem pluripotentă. La alți pacienți numai

granulocitele și/sau macrofagele apar monoclonale (conțin un singur tip de izoenzimă) deoarece transformarea leucemică s-a produs la nivelul unui precursor comun pentru granulocite și macrofage.

Tratament

Tratamentul leucemiilor acute se bazează pe asocierea medicamentelor citostatice, completată în unele cazuri cu transplantul de măduvă osoasă, heterolog sau autolog. În LAL și LAM sunt folosite diferite scheme de tratament (medicamente citostatice).

Aproximativ jumătate din copiii cu forma comună de leucemie acută limfoblastică (LAL) pot fi tratați cu rezultate bune, cu scheme care cuprind prednisolon și vincristin (oncovin). În contrast, medicația citostatică este mai puțin eficientă în leucemia acută mieloblastică decât în cea LAL. Modul de acțiune și o parte din medicamentele cele mai uzuale sunt prezentate în tabelul 7.17.

Tabelul 7.16

Criterii de diferențiere între limfoblastul și mieloblastul leucemic

	Limfoblast	*Mieloblast*
nucleoli	1—2	2—5
citoplasmă	redusă	moderată
corpi Auer	absenți	uneori prezenți
colorație SUDAN	negativă	pozitivă
peroxidare	negative	pozitive
PAS	pozitivă; blocuri mari sau granulații evidente de material colorat pe un fond negativ	negativă sau o tentă difuză cu fine granulații
cloracetat esteraza	negativă	obișnuit pozitivă
terminal deoxinucleotidil transferaza (TdT)	pozitivă	obișnuit negativă
markeri imuni	markeri pentru: limfocitul T (CD2) și limfocitul A (CD 10, 20)	markeri pentru linia mieloidă (CD13, CD33)

Tabelul 7.17

Modul de acțiune al medicamentelor folosite în leucemia acută

Medicament	*Mod de acțiune*
Prednisolon	neprecizat
Vincristin	blochează formarea microtubulilor fusului mitotic
L. asparaginaza	reduce concentrația celulară de arginină
Metotrexat	inhibă dihidrofolat reductaza și consecutiv sinteza timidilatului
Daunorubicin, hidroxidaunorubicin (adriamicine)	injhibă sinteza AND prin intercalarea între perechile de baze azotate
Citazin-arabinozidă	analog pirimidinic, se încorporează în ADN și blochează transcripția
Tioguanine, 6-mercaptopurina	analog purinic; se încorporează în ADN și blochează transcripția

Tratamentul leucemiei acute limfoblastice (LAL)

Tratamentul LAL constituie unul din marile succese ale oncologiei moderne. În urmă cu 40 ani, durata medie de supravieţuire a pacienţilor era de numai 3 luni. Astăzi, mai mult de 50% din copiii cu LAL obţin o remisiune completă de lungă durată şi unii chiar sunt vindecaţi.

Adulţii şi grupele de copii cu risc crescut au un prognostic mai sever; remisiuni de lungă durată se obţin numai într-un număr mic de cazuri.

Tratamentul LAL se desfăşoară în trei etape:

I. inducţia remisiunii
II. profilaxia infiltrării sistemului nervos central
III. menţinerea remisiunii.

Scopul primei etape este de a elimina toate semnele clinice şi morfologice de leucemie şi de a restabili funcţia normală a măduvei. La copil, inducţia remisiunii se face cu vincristin şi prednison după următoarera schemă:

Vincristin*	2 mg/m² i.v.	în fiecare săptămână × 6 săptămâni
Prednison	20 mg/m² p.o.	în fiecare zi × 6 săptămâni

* doza maximă de vincristin este de 2 mg. Se induce o remisiune completă în peste 90% din cazuri. La adult, chimioterapicele folosite sunt daunorubicina, vincristinul, prednisonul şi L-asparaginaza.

Daunorubicina	45 mg/m³ i.v.	zilele 1—3
Vincristin	1 mg/m² i.v.	zilele 1, 8, 15
Prednison	40 mf/m² p.o.	zilele 1—22
L-asparaginaza	500 UI/kg i.v.	zilele 22—31

După obţinerea remisiunii complete este obligatorie profilaxia meningitei leucemice, deoarece chimioterapicele folosite în prima etapă nu penetrează în lichidul cefalo-rahidian. Această profilaxie se poate realiza prin administrarea intrarahidiană de metotrexat şi prin radioterapie craniană.

Iradierea craniană poate induce unele anomalii neurologice, în special la copii, de aceea se încearcă evaluarea unor metode alternative de tratament.

Date recente indică rezultatele favorabile în profilaxia afectării cerebrale, obţinute cu methotrexat administrat pe cale sistemică şi intrarahidian.

Deoarece, pacienţii cu remisiune pot prezenta celule leucemice reziduale este necesară continuarea tratamentului chimioterapic pentru a preveni recăderile. Pentru menţinerea remisiunii se folosesc alte chimioterapice decât cele din prima etapă, respectiv, 6-Mercaptopurina (Purinetol) şi methotrexat.

Mercaptopurina	200 mg/m² p.o.	zilele 1—5
Methotrexat	7,5 mg/m² p.o.	zilele 1—5

Fiecare ciclu poate fi repetat la două săptămâni. Durata optimă a tratamentului de menţinere a remisiunii este necunoscută. Mulţi pacienţi pot întrerupe chimioterapia după doi-trei ani, cu o perioadă de remisiune îndelungată. Un procent de 25% din bolnavi recade după întreruperea tratamentului.

La fiecare 6 săptămâni, în primii 3 ani, se poate aplica o chimioterapie intensivă pentru a consolida remisiunea.

Vincristin	2 mg i.v.	zilele 1, 8
Prednison	40 mg m² p.o.	zilele 1—14

În concluzie, în lipsa oricărei metode de detectare a celulelor leucemice reziduale, nu există nici un criteriu pe baza căruia tratamentul de menţinere a remisiunii să fie întrerupt fără nici un risc. Durata medie a remisiunii la adulţi este de 10—12 luni, iar rata de supravieţuire la 5 ani este de 10—30%.

Factorii de prognostic sever în LAL :
— vârsta peste 14 ani 100 000/mm³
— numărul de leucocite la debut 100 000/mm³
— sex masculin (datorită riscului de recădere testiculară) ;
— varianta cu celule B (L13)
— prezența anomaliilor cromozomiale — t (4 ; 11) ; și t (9 ; 22)

Recăderea leucemiei se poate produce atât la nivelul măduvei osoase cât și extramedular. Pacienții care prezintă recădere în cursul perioadei de menținere a remisiunii au un prognostic sever și o șansă mică de a obține o a doua remisiune completă.

Asocierea a 3—4 citostatice (vincristin, prednison, L-asparaginază și/sau daunorubicina) poate induce o a doua remisiune la 50—70% din pacienți, dar pentru o perioadă scurtă de timp. Pacienții care prezintă recădere după o întrerupere a tratamentuoui de menținere a remisiunii au un prognostic mai bun, cea de a doua remisiune fiind obținută în 90% cazuri.

Meningita leucemică este una dintre cele mai comune forme ale recăderii leucemiei. Alături de meningită, recăderea testiculară este destul de frecventă, la bărbații cu leucemie acută, în cursul sau la întreruperea tratamentului de menținere a remisiunii. Tratamentul de elecție constă în iradierea testiculului afectat.

Tratamentul leucemiei acute mieloblastice

Pentru a induce remisiunea se folosește o asociere de medicamente : tipul lor și dozele indicate se modelează în funcție de vârstă, teren, tipul de leucemie și urmărirea în timp a modului de răspuns al pacientului.

La adult :	— citozin-arabinozida	100 mg/m²	i.v.	zile 1—7
	— daunorubicina	35—45 mg/m²	i.v.	zile 1—3
	— 6-tioguanina —	100 mg/m²	p.o.	zile 1—7
La copil :	— vincristin	1,5 mg/m²	i.v.	zile 1—5
	— doxorubicin (daunorubicin)	300 mg/m²	i.v.	zile 1—3
	— prednison	20 mg/m²	i.v.	zile 1—5
	— citozin-arabinozida	100 mg/m²	i.v.	zile 1—7

Daunorubicina poate fi înlocuită cu Mitoxantrone sau Amsacrine

— mitoxantrone	12 mg/m²	i.v.	zile 1—3
— citozin-arabinozida	100 mg/m²	i.v.	zile 1—7

Pacienții care au obținut remisiune completă dețin încă un număr mare de celule leucemice reziduale. Din acest motiv, continuarea tratamentului devine necesară. Totuși, beneficiile tratamentului de menținere și consolidare a remisiunii sunt controversate. Cele mai bune rezultate s-au obținut la pacienții cărora li s-au administrat unul până la trei cicluri de citostatice, ca terapie de consolidare.

Durata medie a remisiunii variază între 9 luni și 2 ani. Doar 10—30% din bolnavi supraviețuiesc peste 5 ani. Afectarea sistemului nervos central este mult mai puțin frecventă decât în cazul LAL, (10—20% cazuri) și este caracteristică pentru tipurile M4 și M5.

Profilaxia determinării cerebrale nu a îmbunătățit prognosticul acestor bolnavi. Pacienții cu meningită leucemică vor fi tratați cu metotrexat și citozin-arabinozidă intrarahidian, complectate cu iradiere craniană.

Factorii de prognostic sever în LAM :

— vârsta peste 60 ani ;

— prezența anomaliilor cromozomiale —5, —7, t (9 ; 22)

— tipurile N4, M5

O mențiune specială privind tratamentul LAM se referă la leucemia acută promielocitară (M3) care tipic este asociată cu un sindrom de coagulare intravasculară diseminată și cu hemoragie intracerebrală.

La acești pacienți se instituie o dublă terapie : pentru celula leucemică — acidul retinoic (Tretinoin) — iar pentru CID — heparina asociată cu EACA. Acidul retinoic induce maturarea celulelor leucemice cu obținerea unei diferențieri și pierderea capacității de proliferare. Consecința este realizarea unei remisiuni complete într-un procent mai mare comparativ cu chimioterapiile convenționale.

De asemenea, induce centrofilie cu scăderea riscului de infecții severe.

Transplantul de măduvă osoasă în leucemiile acute

Este indicat atât în leucemia LAL cât și în cea LAM. Rezultatele transplantului sunt sintetizate în tabelul 7.18.

Tabelul 7.18

Prezentare comparativă a rezultatelor obținute prin transplantul de măduvă osoasă și chimioterapie convențională în leucemiile acute

Supraviețuire 3 ani, %

	Transplant de măduvă osoasă	*Chimioterapie*
LAL		
Prima remisiune	30–60	20–70*
A doua remisiune	30–50	10
A treia remisiune sau recădere	10–20	0
LAM		
Prima remisiune	40–60	10–50
A doua remisiune sau recădere precoce	30	10
A trei remisiune sau recădere	10–20	0

* Rezultatele sunt mai bune la copii cu un număr mic de leucocite.

Tratamentul adjuvant al pacienților cu leucemii acute

Principalele obiective ale acestei forme de tratament sunt :

— restabilirea valorilor normale ale hemoglobinei prin administrarea transfuziilor de masă eritrocitară ;

— corectarea numărului de trombocite prin transfuzii de masă trombocitară ;

— prevenirea și tratarea infecțiilor ;

— pacienții cu granulocitopenie care prezintă febră și alte semne de infecție trebuie tratați prompt. Febra se datorează unei infecții bacteriene, fungice sau virale. Dacă febra este de etiologie neprecizată bolnavii vor primi un tratament „ex juvantibus" cu asocieri de antibiotice, un aminoglicozid sau o cefalosporină de generația III cu o penicilină semi-sintetică, înainte de prelevarea produselor patologice și efectuarea culturilor. În absența răspunsului la acest tratament se indică obligatoriu un antimicotic : fluconazol.

LEUCEMIA LIMFATICĂ CRONICĂ (LLC)

Definiție

Leucemia limfatică cronică (LLC) este formea cea mai comună a tuturor leucemiilor acute și cronice ; incidența este de 2—3 cazuri la 100 000 indivizi/an. Raportul masculin/feminin este de 2/1.

Înainte de vârsta de 35 ani, boala este rară, iar incidența ei crește cu vârsta. În 98% din cazuri clona malignă provine din limfocitul B (B-LLC), iar în rest din limfocitul T (T-LIC).

Dameshek (1967) consideră LLC ca o boală în care există o acumulare progresivă de limfocite incompetente imunologic, cu o durată lungă de viață. În mod normal, limfocitele B răspund la „trigger"-ul antigenic, prin transformarea lor în plasmocite și secreția de imunoglobuline specifice. În acest moment, rolul lor în organism se încheie, fiind epurate din circulație de sistemul monocit-macrofag.

În LLC, limfocitele nu mai răspund adecvat la antigen (nu mai are loc fenomenul de „capping" — recunoașterea antigenului de către Ig de suprafață ale limfocitului) și acestea nu se vor mai transforma în plasmocite — deci își vor pierde mecanismul „morții fiziologice" cu acumularea lor consecutivă în sânge și țesuturi.

Simptomele bolii sunt datorate atât infiltrației măduvei osoase cu celule maligne, cât și alterării imunității umorale și celulare. Există o reducere a numărului total de limfocite B cu scăderea capacității organismului de a produce anticorpi. În plus, există o creștere a populației de limfocite T supresoare și o reducere a celulelor T helper, care probabil induc alterarea imunității mediate celulare. În aceste cazuri de LLC, se dezvoltă numeroase fenomene de tip antoimun.

Aspecte clinice

Inițial, LLC este asimptomatică, iar diagnosticul este accidental când pacientul se prezintă la un examen medical de rutină și i se indică efectuarea unei hemograme. Într-un stadiu mai avansat de boală, din anamneza pacienților, vor fi reținute simptome mai mult sau mai puțin severe, care s-au instalat progresiv în decurs de câțiva ani sau luni.

La debut, simptomele cele mai comune sunt : astenie fizică și psihică, palpitații, dispnee. O parte din bolnavi prezintă o mărire de volum a ganglionilor superficiali. În prima perioadă a bolii, nu vom găsi modificări la examinarea clinică. Ulterior vom constata adenopatii, hepatomegalie, sple-

nomegalie. Splenomegalia este mai puţin marcată decât cea din leucemia granulocitară cronică ; totuşi splina se palpează la nivelul ombilicului.

Deficienţa imunităţii umorale şi neutropenia severă sunt prezente în stadiile tardive de evoluţie a bolii şi ar putea cauza pneumonia cu pneumococ, meningita bacteriană şi alte infecţii severe. Deficienţa în imunitatea mediată celular creşte susceptibilitatea la infecţiile cu Mycobacterium tuberculosis, cu anumiţi fungi (candida, criptococcus) şi virusuri — herpes zoster, herpes simplex.

Alte aspecte clinice mai puţin comune sunt infiltrarea amigdalelor, a glandelor lacrimale şi salivare (sindromul Mikulicz) cu un facies caracteristic.

Sângele periferic şi măduva osoasă

Aspectul esenţial din sângele periferic este o creştere a numărului de limfocite, care poate varia de la 3,5 × 10^9/l (3 500/mm^3) până la valori de 300 × 10^9/l (300 000/mm^3). Obişnuit, la prima hemogramă numărul de limfocite este de 15 × 10^9/l (15 000/mm^3).

Majoritatea celulelor maligne au aspectul de limfocite mici, mature. Caracteristic este prezenţa de numeroase „umbre nucleare" — acestea rezultând din distrugerea limfocitelor maligne cu timpul preparării frotiurilor, ca urmare a unei fragilităţi mecanice crescute.

Chiar dacă la debut, numărul de leucocite cu limfocitoză absolută depăşeşte cu puţin valorile normale, uneori 10—15 × 10^9/l (10 000—15 000/mm^3) — diagnosticul de LLC poate fi stabilit prin demonstrarea proliferării monoclonale a limfocitelor maligne, deoarece acestea prezintă pe suprafaţa lor Ig cu lanţuri uşoare de un singur tip : fie kappa, fie lambda.

Anemia poate fi normocromă, normocitară. Trombocitopenia şi neutropenia sunt prezente ca urmare a infiltraţiei medulare. Obişnuit aceste aspecte hematologice apar în stadiile tardive de evoluţie a bolii. La un procent de 10% din bolnavi testul Coombs direct este pozitiv.

În aceste situaţii, bolnavii au o anemie hemolitică severă cu icter, reticulocitoză şi sferocite pe frotiu. De asemenea, o parte din bolnavii cu LLC au purpură trombocitopenică autoimună.

La electroforeza proteinelor serice, se va descrie o creştere a fracţiunii gama. Imunograma va fi anormală la 50% din pacienţi cu nivele mici de IgG, IgA şi IgM. O altă valoare serică uşor de determinat este acidul uric, care la un procent de 50% din pacienţi este peste 6 mg%, la bărbaţi şi peste 50 mg% la femei. Valorile acidului uric la prima determinare poate atinge 10 mg% la un procent de 10% din bolnavii cu leucemie LLC şi corespunde turnover-ului rapid al unei mase mari de celule tumorale.

Dacă se face controlul prin puncţie medulară, pe frotiuri se va descrie hipercelularitate cu grade variate de infiltraţie, în special cu limfocite mici (poate fi prezent şi un procent de limfocite mari). Ţesutul hematopoietic normal este redus.

Evoluţia modificărilor din LLC

Pe baza unui studiu efectuat pe 125 pacienţi, Rai şi colaboratorii (1975) au stabilit 5 stadii de evoluţie a LLC. Trecerea de la un stadiu la altul este asociată cu o durată mai mică de supravieţuire a pacienţilor (vezi tabelul 7.19).

Tabelul 7.19

Stadiul	*Limfocitoza (sânge, măduva osoasă)*	*Adenopatie*	*Hepato/Splenomegalie*	*Anemie*	*Trombocitopenie*	*Durata de viață (ani)*
0	*	—	—	—	—	10—20
I	+	*	—	—	—	8
II	+	+/—	*	—	—	6
III	+	+/—	+/—	*	—	1—2
IV	+	+/—	+/—	+/—	*	1—2

* — semnul esențial al bolii într-un anumit stadiu de evoluție.

Astfel, în stadiul 0, există numai limfocitoză (mai mult de 15×10^9/l și mai mult de 40% de limfocite în măduvă). Acest stadiu este asociat cu o perioadă lungă de supraviețuire de 10—20 ani din momentul confirmării diagnosticului. Există un procent de bolnavi cu o supraviețuire de peste 20 ani.

În stadiul I de boală ganglionii devin palpabili și durata netă de viață este de 8 ani. Stadiul II este caracterizat prin leucocitoză cu limfocitoză, cu prezențe obligatorie a splenomegaliei și/sau hepatomegaliei. În contrast cu această splenomegalie, adenopatia superficială este minoră. Durata medie de viață este de 6 ani.

Stadiul III este asociat cu limfocitoză și anemie (Hb mai mică de 11 g/dl) iar stadiul IV cu limfocitoză și trombopenie (mai puțin de 100×10^9/l sau mai puțin de 100 000/mm³). Durata medie de viață în stadiile III și IV este de 1—2 ani.

Cele mai frecvente cauze de deces în LLC sunt legate de infecțiile secundare neutropenice și imunodeficiențe.

Rareori exitusul este cauzat de o transformare malignă. Aceasta poate fi de două tipuri : 1) transformare prolimfocitară în care celulele maligne din sânge și măduvă au un aspect mai mult de prolimfocite decât de limfocite mici.

2) transformare blastică, sau sindromul Richter — stare care debutează, când într-un anumit organ există o creștere excesivă a tumorii. În sângele periferic apar limfocite mari cu nucleoli bine vizibili, tabloul sanguin fiind asemănător cu cel al leucemiei acute limfoblastice (LAL).

Tratament

Nu a fost stabilit cu certitudine dacă un tratament specific, de lungă durată început chiar din momentul stabilirii diagnosticului — poate prelungi perioada de supraviețuire. În consecință, tratamentul inițial este simptomatic și își propune să îmbunătățească starea generală a pacientului.

În stadiul 0, nu se aplică nici un tratament, în stadiile I și II se indică tratament dacă limfadenopatia sau splenomegalia sunt de dimensiuni mari și creează un disconfort funcțional prin compresiune.

Dacă splenomegalia este însoțită de fenomene de hipersplenism sau pacientul prezintă anemie hemolitică autoimună, este necesară chimioterapie.

Cei mai mulţi pacienţi răspund la tratamentul alchilant cu clorambucil (Leukeran), pe cale orală. Acest medicament se administrează continuu sau intermitent (0,1—0,2 mg/kg/zi) în funcţie de numărul de leucocite din sângele periferic, şi de mărimea organelor.

Un alt medicament este ciclofosfamida (Endoxanul) care poate fi administrat per os, intramuscular sau intravenos, eficienţa lui fiind aceeaşi, indiferent de calea de administrare. Are ca efecte adverse, alopecia, cistita hemoragică şi supresia medulară.

Prednisolonul cauzează o reducere rapidă a masei tumorale dar nu poate fi administrat pentru perioade lungi de timp, deoarece creşte riscul infecţiilor la pacienţii deja imunodepresaţi.

În general, LLC este o afecţiune a oamenilor de peste 40—50 ani. Aceştia pot prezenta şi alte boli, ca diabetul zaharat, hipertensiunea arterială esenţială, osteoporoza postmenopauză, boli pe care corticoterapia le poate influenţa în sens negativ, putând constitui o cauză de deces înaintea agravării bolii de bază.

Radioterapia locală este indicată într-un număr mic de cazuri, când există mase tumorale care comprimă organele vecine şi compromit funcţiile vitale (de exemplu, adenopatia mediastinală).

În cazul splenomegaliei gigante — asociată cu tabloul de hipersplenism şi neinfluenţată de chimioterapie este indicată iradierea splinei, eventual splenectomia.

Infecţiile sunt o complicaţie pe care trebuie să o avem mereu în vedere la aceşti bolnavi. Acestea trebuie sancţionate riguros cu antibiotice şi antimicotice. La pacienţii care prezintă infecţii recurente se poate indica administrarea regulată de gamaglobuline pe cale intravenoasă.

Schema de tratament a bolnavilor cu LLC trebuie obligatoriu să ia în considerare hiperuricemia ; în acest scop se prescrie Milurit (allopurinol). Datorită consumului excesiv de vitamina B_{12} şi acid folic în hemolizele intercurente este necesară administrarea terapeutică a acestor biocatalizatori.

Permanent la aceşti pacienţi se indică anabolizante care stimulează hematopoieza. Pacienţii cu LLC în stadii mai puţin agresive, se pot îngriji la domiciliu.

LEUCEMIA CU CELULĂ „PĂROASĂ"
(Hairy-cell leukemia)

Este o formă de leucemie cronică, descrisă pentru prima dată în 1958 de Bouroncle şi colaboratorii săi. Apare de obicei la pacienţii peste 40 ani, cu preponderenţă pentru sexul masculin.

Boala se caracterizează prin pancitopenie, splenomegalie şi un aspect morfologic tipic al celulelor maligne din sânge şi măduvă. Se consideră că celula originară a acestei neoplazii este limfocitul B care adesea produce o Ig monoclonală. Totuşi, au fost descrise unele variante ale bolii asociate cu celulea T.

Etiologia este necunoscută. A fost raportat un singur caz de leucemie cu celulă „păroasă" de tip T, la care s-a depistat virusul HTLV-1. Pacienţii

prezintă simptome datorate splenomegaliei, infecţii sau fenomene de vasculită. Mai mult de 75% din bolnavi au la examenul fizic o splină palpabilă care adeseori este masivă.

Limfadenopatia este rară, iar hepatomegalia este neobişnuită la momentul debutului. În 30% din cazuri, se asociază manifestări de vasculită : eritem nodos, noduli cutanaţi şi chiar afectare viscerală similară poliartritei nodoase.

În momentul stabilirii diagnosticului, pancitopenia este prezentă. Numărul de leucocite este normal sau scăzut, iar în sângele periferic sunt observate celulele „păroase". Aceste celule au un diametru de 15—20 u, o citoplasmă cu aspect spumos şi un nucleu situat excentric.

Pe frotiu se observă prelungirile citoplasmatice caracteristice care sunt mai bine evidenţiate la microscopul cu contrast de fază. Aceste celule sunt pozitive pentru fosfataza acidă tartrat-rezistentă, care este o coloraţie citochimică a izoenzimei 5 a fosfatazei acide.

Puncţia măduvei osoase este de cele mai multe ori neconcludentă datorită fibrozei reticulinice. La biopsia măduvei se constată înlocuirea arhitecturii normale prin celulele mononucleare care păstrează spaţii între ele. Examenul microscopic al splinei este caracteristic ; acesta descrie infiltraţia cu mononucleare a pulpei roşii.

Evoluţia bolii este variabilă. Unii pacienţi au o durată mică de supravieţuire, cauza majoră a decesului fiind infecţiile. Alţi bolnavi prezintă doar o citopenie discretă, care nu necesită tratament imediat decât o urmărire atentă pentru depistarea infecţiilor.

Cele mai obişnuite infecţii sunt reprezentate de : pneumonia cu Legionella (tratată cu doze mari de eritromicină), toxoplasmoza, tuberculoza şi infecţiile cu microbacterii atipice, nocardioza, infecţiile cu germeni piogeni. Tratamentul specific este indicat la cei cu citopanie severă, antecedente infecţioase, splenomegalie masivă sau cu evoluţie rapid progresivă a bolii.

Splenectomia a fost considerată principala indicaţie terapeutică ; totuşi rolul acesteia la pacienţii cu splina mică este nesigur. Introducerea alfa-interferonului în tratamentul leucemiei cu celule „păroase" aduce beneficii majore la 70% din pacienţi. Remisiunile complete sunt foarte rare, dar tratamentul recăderilor are adeseori succes.

Pentostatinul (2'-deoxicoformicin).

Pentostatinul este un medicament experimental foarte activ în această formă de leucemie, care induce frecvent remisiuni complete. Corticoterapia este potenţial periculoasă datorită riscului de infecţii — acesta poate fi folosită uneori în cure scurte, pentru tratamentul manifestării de tipul vasculitei.

Chimioterapia cu agenţi alchilanţi este contraindicată datorită rezervelor medulare reduse. Prognosticul acestei afecţiuni este variabil. Mai puţin de 50% din bolnavi depăşesc doi ani de supravieţuire. Recent s-a constatat o îmbunătăţire a prognosticului datorită tratamentului cu alfa-interferon şi pentostatin

Incidenţa bolii este de aproximativ 1 caz la 100 000 oameni/an. Boala este rară la copii, iar la adulţi incidenţa creşte cu vârsta. În 95% din cazuri este prezent cromozomul Ph 1 (cromozomul Philadelphia) în celula suşă mieloidă şi în toate cele trei linii celulare derivate din aceasta : granulocitară, eritroblastică şi megacarioblastică. Poate fi prezent şi în limfocitele B şi în acest caz anomalia cromozomială apare în celule suşă hematopoietică pluripotentă.

Aspecte clinice

Mulţi pacienţi sunt simptomatici în momentul diagnosticului. Simptomele comune sunt reprezentate de stare subfebrilă, anorexie, pierdere în greutate, transpiraţii nocturne (datorită metabolismului crescut), oboseală psihică, sindrom depresiv, dispnee, palpitaţii (datorită anemiei) senzaţie de disconfort în jumătatea stângă a abdomenului (datorită unei splenomegalii masive), sângerări spontane (datorită modificărilor cantitative şi calitative ale trombocitelor). Sunt bolnavi care la prima examinare clinică pot avea leucocite mai mult de $500 \times 10^9/l$ (mai mult de $500\,000/mm^3$) şi vor prezenta cefalee, tulburări de echilibru, scăderea acuităţii auditive, ataxie.

Simptomele sunt explicate de reducerea fluxului sanguin cerebral datorită sindromului de hipervâscozirare produs în aceste cazuri de numărul crescut de leucocite. Acesta poate provoca şi priapismul. Din turnover-ul crescut al acizilor nucleici rezultă o hiperuricemie constantă care poate genera artrita gutoasă secundară şi/sau litiaza renală urică cu colici renale severe.

Sângele periferic şi măduva osoasă

De obicei, există o anemie normocromă, normocitară. Numărul de leucocite este între $50 \times 10^9/l$ ($50\,000/mm^3$) şi $400 \times 10^9/l$ ($400\,000/mm^3$). Numărul de trombocite este variabil — poate fi crescut în unele cazuri până la $800 \times 10^9/l$ ($800\,000/mm^3$), dar poate fi şi normal sau scăzut.

În formula leucocitară predomină segmentele neutrofile, metamielocite şi mielocitele. Numărul de mieloblaşti este relativ mic, raportat la numărul total de leucocite (3—10%). Caracteristică este creşterea numărului total de bazofile.

De asemenea, pot fi prezente şi crescute eozinofilele şi monocitele, în formula leucocitară. Pe frotiul de sânge periferic pot fi descrise şi megacariocite adulte dar de talie mai mică, anormale. Nivelul fosfatazei alcaline leucocitare este foarte mult redus (0—1) în 90% din cazuri. În serul acestor pacienţi, atât concentraţia de vitamina B_{12} cât şi capacitatea de legare a vitaminei este crescută, datorită creşterii producţiei de transcobalamină, proteina care transportă vitamina B_{12} şi care este eliberată din granulocite şi din precursorii lor.

Măduva sternală este extrem de bogată celular. Există o hiperplazie a seriei neutrofilelor, eozinofilelor şi granulocitelor bazofile, o creştere a numărului de megacariocite trombocitogene. În faza cronică 15% din celulele nu-

cleate sunt celule blastice. Dacă se indică puncţia biopsie din creasta iliacă, se cercetează măduva pentru reticulină, printr-o coloraţie specială argentafină ; se va descrie constant o creştere a reticulinei.

Evoluţia modificărilor în LGC

Evoluţia LGC a fost urmărită la supravieţuitorii bombardamentului atomic din Japonia (1945). Apariţia cromozomului Ph 1 este probabil prima manifestare a bolii.

Primele modificări în sângele periferic sunt reprezentate de o creştere a numărului de leucocite peste limita normalului ($11 \times 10^9/l$). În acelaşi timp, apar bazofilele în formula leucocitară, alături de un număr crescut de trombocite şi fosfataza alcalină leucocitară scăzută.

Progresiv, numărul de leucocite din sg. periferic creşte la $2 \times 10^9/l$, creşte procentul de precursori peste 5% din numărul total de leucocite (mielocite, metamielocite). Creşte, de asemenea, nivelul seric de vitamina B_{12}. Splenomegalia este descoperită când numărul de leucocite este în jurul valorii de $50 \times 10^9/l$ şi imediat după aceasta se instalează simptomele de activitate a bolii. A fost calculat că, dacă toate celulele leucemice ar fi derivate dintr-o singură celulă cu cromozomul Ph 1, atunci ar fi necesar un interval de 6 ani până când numărul de leucocite să ajungă la $100 \times 10^9/l$ ($100\,000/mm^3$). Numărul de leucocite în LGC creşte progresiv, după o curbă exponenţială. Intervalul de timp în care numărul leucocitelor se dublează, variază de la un pacient la altul — şi este în medie 70 zile.

Creşterea numărului total de leucocite este însoţită de o creştere a volumului splinei şi de o scădere a hemoglobinei.

Transformarea blastică a LGC (metamorfază blastică a LGC)

Toţi pacienţii cu leucemie LGC dezvoltă, după o perioadă de evoluţie variabilă, o transformare blastică. Modul în care se face această trecere de la o evoluţie aparent benignă la o evoluţie acută, terminală nu este cunoscut şi variază de la un pacient la altul. Metamorfoza blastică este consecinţa evoluţiei din clona originară Ph 1. pozitivă, ale unor noi clone de celule leucemice care pot fi mai maligne decât clona „mamă". Clona nouă care poate avea anomalii cromozomiale în plus, îşi are originea fie în locurile de hematopoieză extramedulară, fie în măduva oasoasă. Aceste celule răspândesc şi însămânţează alte ţesuturi şi pot să apară de asemenea în sângele periferic.

Celulele care se acumulează în perioada puseului blastic sunt mieloblaşti ; dar la 1/3 din pacienţi pot apare limfoblaşti, TαT pozitivi. În formula leucocitară se descrie creşterea procentului de celule tinere : promielocite, mielocite şi metamielocite. Cresc monoblaştii şi bazofilele, iar megacariocitele mici, atipice şi eritroblaştii apar în număr crescut în sângele periferic.

Criteriile de recunoaştere a puseului blastic :

— frotiu de sânge periferic
  — mieloblaşti şi promielocite = 25—30%
  — anemie cu Hb de 8 g/dl
  — trombopenie : $80\,000/mm^3$

— splenomegalie şi hepatomegalie care nu răspund la tratamentul cu Busulfan.

— semne generale : — febră 38°C timp de 5 zile, fără origine infecțioasă ;
pierdere ponderală mai mult de 10% din greutatea inițială, transpirații profuze, dureri osoase.

Tratament

Tratamentul urmărește reducerea numărului de leucocite la valori normale. Odată cu scăderea leucocitelor, concentrația hemoglobinei se normalizează și dispar simptomele bolii. Tratamentul bolii se face cu : myleran (busulfan, citosulfan) care este agentul alchilant de elecție în toate cazurile de LGC. Acest medicament administrat continuu pe cale orală, acționează prin acumulare.

Efectele medicației se pot observa la 7—10 zile de la începutul tratamentului — maximul de efect fiind evident la 14 zile. Medicamentul este administrat permanent până la scăderea numărului de leucocite la 20 × 10^8/l.

Dacă la acest nivel, myleranul (busulfanul) este oprit, numărul de leucocite continuă să scadă, timp de câteva săptămâni și apoi începe din nou să crească. Dacă în continuare numărul de leucocite este relativ crescut se recomandă să fie administrat Busulfanul după o schemă intermitentă. Totuși, dacă numărul de leucocite crește rapid, se poate recomanda o doză moderată de busulfan, administrat zilnic, permanent (doza este de 2—4 mg/zi) sub controlul obligatoriu al hemogramei.

Chimioterapia cu busulfan este net superioară iradierii splinei și oricărei forme de tratament. Un procent de 85% din pacienții cu LGC răspund foarte bine la tratamentul cu busulfan. Acest medicament are însă, efecte adverse drastice de care trebuie ținut cont : induce o aplazie medulară ireversibilă dacă este dat în doză peste 20 mg/zi, mai multe zile, sau numai o trombopenie foarte severă dacă se prescrie o doză mai mică și nu este controlat periodic numărul de trombocite.

Alături de aceste efecte de „temut" sunt cunoscute și alte efecte adverse : fibroza pulmonară și pigmentația cenușie a tegumentelor. Un alt medicament care poate fi folosit în perioada cronică a bolii este hidroxiureea (hydreea) per os.

Indiferent de medicamentul folosit în LGC, acesta trebuie suplimentat cu un agent uricozuric, zilnic de tip milurit (allopurinol). Doza acestuia crește când în puseul de boală numărul de leucocite este de peste 50 × 10^9/l (50 000/mm^3), se începe tratamentul specific citotoxic și hiperuricemia poate atinge nivele serice mari care să alterze starea bolnavului (apar artrite pseudogutoase, insuficiență renală funcțională pe fondul nefropatiei interstițiale hiperuricemice).

Dacă numărul de leucocite este mare — 500 × 10^9/l (500 000/mm^3) — și există semnele sindromului de hipervâscozitate (examenul fundului de ochi este obligatoriu) se indică leucoforeza și doze mari de hydreea. Durata de supraviețuire a pacienților cu LGC care sunt tratați cu citostaticul de elecție — este în medie de 3—4 ani.

Totuși, o parte din bolnavi pot supraviețui în perioada cronică a bolii 10—15 ani. După apariția transformării blastice, evoluția bolii este severă,

de tipul unei leucemii acute rezistentă la tratament, și durata medie de supraviețuire în această perioadă este de 2—3 luni.

Dacă, momentul de conversie blastică al bolii este recunoscut precoce, acesta va fi tratat ca o leucemie acută mieloblastică, iar supraviețuirea este mai bună, în medie 6—9 luni (vezi schema).

O formă de tratament pentru pacienții sub 50 ani care au donatori compatibili, este transplantul medular. În lipsa donatorilor se efectuează autotransplantul. Măduva osoasă proprie se recoltează după prima remisiune clinică și hematologică și se păstrează la criostat (—80°C). În etapa următoare, se administrează pacientului timp de 8 zile doze agresive de busulfan.

Scopul acestei etape este inducerea unei hipoplazii medulare cu însămânțarea ulterioară a celulelor sușe hematopoietice normale recoltate anterior de la același pacient.

Schema de tratament cu hidroxiuree (Hydreea)
în puseul blastic

(doza este dependentă de numărul de leucocite)

Nr. leucocite/mm³	Doza de hidroxiuree (mg/zi)
100 000	4 000 p.o. × 3 săpt.
75 000	3 000 p.o. × 3 săpt.
50 000	2 000 p.o. × 3 săpt.
30 000	1 000 p.o. × 3 săpt.
15 000	1 000 p.o. × 3 săpt.
5 000	500 p.o. × 3 săpt.
7 500	—

Capitolul 8

BOLILE MIELOPROLIFERATIVE CRONICE

Definiție

Bolile mieloproliferative cronice constituie un grup de afecțiuni caracterizate prin proliferarea unei clone neoplazice de malignitate joasă, derivată dintr-o celulă stem hematopoietică pluripotentă sau multipotentă.

În acest grup de boli sunt incluse 4 afecțiuni : policitemia vera, trombocitemia esențială, mielofibroza idiopatică, leucemia granulocitară cronică. Unii autori exclud leucemia granulocitară cronică din categoria bolilor mieloproliferative, dar motivele nu sunt bine întemeiate, deoarece faza cronică a acestei boli nu diferă fundamental de celelalte 3 condiții menționate.

În bolile mieloproliferative cronice, cu excepția mielofibrozei idiopatice, clona anormală generează concentrații crescute ale unuia sau mai multor tipuri celulare din sângele periferic : eritrocite, trombocite, granulocite și monocite.

O parte din pacienții cu policitemia vera, trombocitemie esențială sau leucemie granulocitară cronică dezvoltă mielofibroza extensivă, în cursul evoluției naturale a bolii. Fibroblaștii responsabili de producerea mielofibrozei în aceste condiții, la fel ca și cei din mielofibroza idiopatică, nu aparțin clonei neoplazice ; fibroza ar rezulta prin acțiunea unor factori stimulatori ai fibrolaștilor, eliberați de megacariocitele anormale (fibroza reactivă).

Altă caracteristică comună a bolilor mieloproliferative cronice se referă la perioada terminală a bolii, când se produce conversia într-o formă de leucemie acută.

Tratamentul acestor afecțiuni nu are un scop curativ ; se urmărește ameliorarea simptomelor și reducerea riscului de complicații severe. Totuși, unii pacienți cu leucemie granulocitară cronică pot fi vindecați prin transplant medular.

Sindroamele mielodisplazice sunt asemănătoare cu bolile mieloproliferative cronice, deoarece și acestea rezultă prin proliferarea unei clone anormale de malignitate joasă, derivată dintr-o celulă stem hematopoietică.

Deosebirea dintre cele două tipuri de boli se bazează pe descoperirea unei tulburări de maturație a celulelor sanguine (displazie) în cazul sindroamelor mielodisplazice și absența ei în bolile mieloproliferative cronice.

Deoarece caracteristica hematologică esențială a leucemiei granulocitare cronice este reprezentată de creșterea progresivă a numărului de leucocite, această afecțiune este discutată în capitolul 7 (Anomalii ale leucocitelor).

Policitemia vera

Policitemia vera este o boală mieloproliferativă cronică, în care există o expansiune lentă a clonei celulare neoplazice, derivată dintr-o celulă stem hematopoietică multipotentă. Această clonă neoplazică generează creșterea numărului de eritrocite din sângele periferic și, deseori, și, deseori, a numărului de neutrofile și trombocite. Celulele progenitoare eritroide derivate din clona neoplazică prezintă un aspect anormal, în sensul că formează colonii, *in vitro*, în absența eritropoietinei.

Natura clonală a populației de celule anormale a fost demonstrat la femeile cu policitemia vera care sunt heterozigote pentru glucozo-6-fosfatdehidrogenază, la care s-a constatat că toate eritrocitele, granulocitele și trombocitele conțin un singur tip de izoenzimă, spre deosebire de celulele neafectate de boală (spre exemplu, fibroblaștii din piele) care conțin ambele tipuri (A și B).

Multe din simptomele și complicațiile bolii sunt atribuite numărulu mare de eritrocite, care determină expansiunea volumului plasmatic și creșterea viscozității sângelui. Viscozitatea plasmatică crescută conduce la scăderea fluxului sanguin, cu hipoxie tisulară consecutivă.

ASPECTELE CLINICE

La descoperirea clinică a bolii, vârsta pacienților este cuprinsă între 40 și 70 de ani. În stadiile inițiale, bolnavii pot fi asimptomatici, iar descoperirea unei valori crescute a hemoglobinei este întâmplătoare.

Debutul acestei afecțiuni este insidios, cu apariția progresivă a următoarelor simptome : cefalee, amețeli, tinitus, astenie, insomnie, tulburări vizuale și de echilibru, prurit generalizat, dispnee de efort, crize anginoase și claudicație intermitentă. Unii pacienți pot prezenta un debut acut asociat cu un epidos trombotic sau hemoragic.

Trombozele venoase și tromboflebitele superficiale sunt mai frecvente decât trombozele arteriale. Pot fi afectate venele profunde ale membrelor, precum și cele din teritoriul mezenteric, splenic, portal sau hepatic. Trombozele arteriale pot determina infarcte cardiace și cerebrale sau gangrene periferice. S-a constatat că incidența ocluziei vasculare se corelează direct cu valoarea hematocritului. Astfel, pacienții cu un hematocrit mai mare de 60%

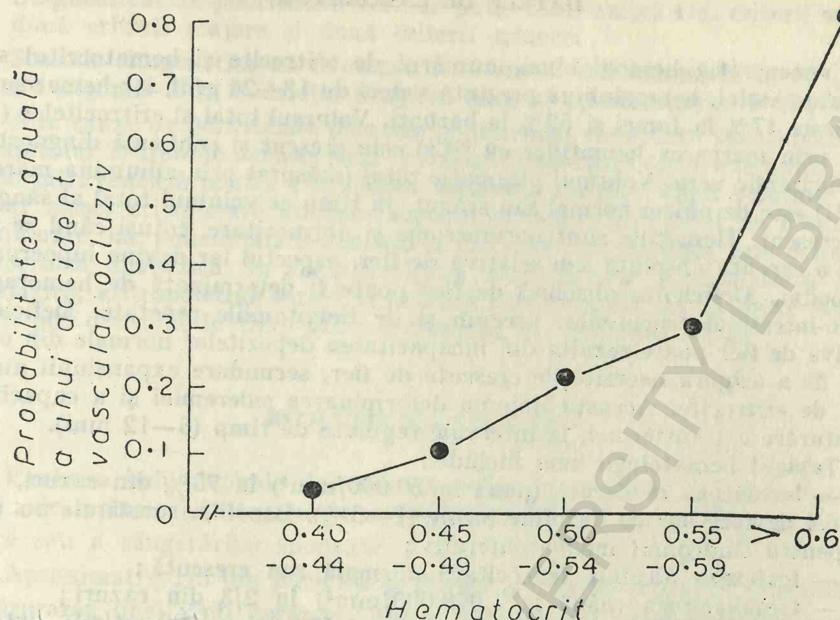


Fig. 8.1 — **Probabilitatea anuală a unui accident vascular ocluziv în policitemia vera în funcţie de valoarea hematocritului.**

prezintă anual episoade ocluzive (vezi fig. 8.1). De asemenea, riscul ocluziei vasculare este mai mare la pacienţii cu un număr crescut de trombocite, decât la cei cu valori normale.

În unele cazuri, se asociază ulcere peptice care pot prezenta complicaţii hemoragice, totuşi nu s-a stabilit cu certitudine dacă incidenţa ulceraţiilor peptice este mai mare la pacienţii cu policitemie vera, în comparaţie cu populaţia normală.

În 10% din cazuri, policitemia vera poate debuta cu fenomene artritice gutoase, datorită hiperuricemiei secundare *turnover*-ului celular crescut.

Apariţia manifestărilor hemoragice constituie un paradox, deoarece numărul trombocitelor este crescut. Cauza sângerărilor nu a fost stabilită cu certitudine ; ea s-ar datora unor defecte calitative ale trombocitelor (răspuns scăzut al trombocitelor la agenţi agregaţi, cum ar fi ADP-ul). Sindroamele hemoragipare includ : echimoze, epistaxis, hemoragii digestive superioare, sângerări severe intra- şi postoperatorii.

La examenul obiectiv se remarcă un facies pletoric, hiperemie conjunctivală, semne de grataj, ca rezultat al pruritului după baia caldă. Splenomegalia, de obicei moderată, este prezentă la debut în 70% din cazuri. Hepatomegalia se constată la jumătate din pacienţi. Splenomegalia necesită unele menţiuni speciale. Dacă la prima examinare splina este percutabilă şi palpabilă la 3—5 cm sub rebord, după un număr mare de flebotomii, ea se reduce progresiv (splenomegalie „în armonică"). Odată cu evoluţia bolii, splenomegalia nu mai răspunde atât de prompt la flebotomie ; explicaţia constă în apariţia focarelor de eritropoieză locală, consecutive metaplaziei mieloide.

DATELE DE LABORATOR

Concentrația hemoglobinei, numărul de eritrocite şi hematocritul sunt crescute. Astfel, hemoglobina prezintă valori de 18—24 g/dl, iar hematocritul depăşeşte 47% la femei şi 52% la bărbați. Volumul total al eritrocitelor (măsurat prin marcarea hematiilor cu ^{51}Cr) este crescut și confirmă diagnosticul de policitemie vera. Volumul plasmatic total (măsurat prin albumina marcată cu ^{125}I) este de obicei normal sau scăzut, în timp ce volumul total al sângelui este crescut. Hematiile sunt normocrome și normocitare, totuși când se asociază o carență absolută sau relativă de fier, aspectul lor devine hipocrom şi microcitar. Deficiența absolută de fier poate fi determinată de hemoragiile gastro-intestinale recurente, precum și de flebotomiile repetate. Deficiența relativă de fier poate rezulta din incapacitatea depozitelor normale din organism de a asigura necesitățile crescute de fier, secundare expansiunii numărului de eritrocite. Aceasta impune determinarea sideremiei și a capacității de saturare a transferinei, la intervale regulate de timp (6—12 luni).

Tabloul hematologic mai include :

— lecucitoză moderată (până la 30 000/mm³) în 75% din cazuri, fără formulă deviată dar cu bazofilie medie (1—3%). Bazofilia constituie un marker pentru sindromul mieloproliferativ ;

— fosfataza alcalină leucocitară normală sau crescută ;

— trombocitoza (până la 1 000 000/mm³) în 2/3 din cazuri ;

— creşterea nivelului seric al vitaminei B_{12} (peste 900 pg/ml), datorită creşterii transcobalaminei I ;

— creşterea indicelui de viscozitate sanguină ;

— scăderea nivelului eritropoietinei plasmatice și urinare ;

— hiperuricemie (peste 10—11 mg %) în 70% din cazuri.

La prima examinare a pacientului, când diagnosticul de policitemie vera este cert, nu este necesară examinarea măduvei osoase, deoarece nu furnizează informații suplimentare. Totuși, dacă se efectuează puncția sternală, frotiurile de măduvă osoasă vor indica hiperplazia tuturor seriilor hematopoietice, predominant a liniei eritrocitare, cu o reducere a țesutului grăsos.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Criteriile de diagnostic în policitemia vera sunt prezentate în tabelul 8.1.

Tabelul 8.1

Criteriile de diagnostic în policitemia vera

Criterii majore
1) Volumul masei eritrocitare >32 ml/kilocorp la femei şi >36 ml/kilocorp la bărbați
2) Saturația cu oxigen a sângelui arterial ≥92%
3) Splenomegalie
Criterii minore
1) Trombocitoza : >400 × 10^9/l (400 000/mm³)
2) Leucocitoza : >30 × 10^9/l (30 000/mm³)
3) Fosfataza alcalină leucocitară >100
4) Nivelul seric al vitaminei B_{12} > 900 pg/ml

Diagnosticul de policitemie vera se pune când există trei criterii majore sau două criterii majore și două criterii minore.

Studiile citogenetice au demonstrat anomalii cromozomiale în 50% din cazuri : trisomia 8 și 9, deleția brațului lung al cromozomului 7 ($7q^-$).

Alte cauze de policitemie (cauzele policitemiei secundare sunt prezentate în capitolul 2) trebuie excluse prin investigații specifice (spre exemplu, pielografia intravenoasă pentru excluderea leziunilor renale). Când volumul crescut al masei eritrocitare nu este asociat cu celelalte criterii de diagnostic menționate, iar policitemia secundară a fost exclusă, condiția este denumită eritrocitoza idiopatică. În această ultimă situație, care pare să fie o boală neoplazică, eritropoietina serică și urinară este crescută, iar o parte din pacienți pot dezvolta în timp tabloul complet al policitemiei vera.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția bolii depinde de valoarea hematocritului și de vârsta pacientului ; de multe ori este greu de apreciat, datorită complicațiilor tromboembolice sau a sângerărilor spontane.

Aproximativ 1/3 din pacienți prezintă o evoluție benignă, care permite desfășurarea unei vieți normale. Acești bolnavi sunt tratați și monitorizați în funcție de valoarea hematocritului.

Un procent din pacienți are o supraviețuire scurtă, decesul fiind legat de complicațiile vasculare ale bolii sau independent de afecțiunea de bază. Sunt în general pacienți peste 55 de ani, care pot prezenta aritmii cardiace letale.

Tabloul clinico-patologic al mielofibrozei se dezvoltă în 30% din cazuri. Hepatosplenomegalia este progresivă, iar măduva osoasă este dislocată treptat de fibroblaști.

Conversia în leucemie acută se produce la 10% din bolnavi. Incidența leucemiei acute terminale este mai mare la pacienții tratați cu busulfan sau fosfor radioactiv decât la cei cu flebotomii repetate. În unele cazuri, se dezvoltă al doilea neoplasm : limfomul nehodgkinian sau mielomul multiplu.

În general, supraviețuirea din momentul stabilirii diagnosticului este de 18 luni la pacienții netratați și de 8—16 ani la bolnavii tratați în mod corespunzător.

Cauzele de deces sunt reprezentate de :

1) ruptura spontană de ficat sau splină ;

2) insuficiența renală cronică secundară nefropatiei urice ;

3) hemoragie digestivă superioară masivă ;

4) accidente tromboembolice cerebrale irecuperabile și exitus prin comă neurologică ;

5) deces prin mielom multiplu, limfom malign, leucemie acută monocitară, eritremie acută ;

6) accidente legate de vârsta înaintată : infarct miocardic, diabet.

TRATAMENT

Obiectivul principal al tratamentului în policitemia vera este reducerea şi menţinerea hematocritului sub 50% (de preferat sub 45%) pentru prevenirea accidentelor trombotice.

Tratamentul de elecţie, care poate fi efectuat în urgenţă, chiar şi la dispensare, este flebotomia. Sângerările sunt de 300—400 ml la o flebotomie, repetate la un interval de 3—7 zile, până la reducerea hematocritului şi a hemoglobinei. De obicei, o cură cuprinde 5—7 flebotomii. Numărul de sângerări necesare este corelat direct cu *turnover*-ul celulelor anormale. La un interval regulat de timp este obligatorie determinarea sidermiei şi suplimentarea la nevoie cu preparate orale de fier, pe o perioadă de 6 săptămâni. După efectuarea flebotomiei i se perfuzează pacientului dextran 40 sau 70, pentru a preveni instabilitatea vasculară asociată cu o reducere rapidă a volumului total de sânge.

Dacă necesarul de flebotomii este crescut (la un interval mai mic de 2 luni sau dacă există o trombocitoză marcată se recurge la tratamentul cu fosfor radioactiv (^{32}P) : 1,3—1,5 mCurie/doză. În decursul evoluţiei bolii, doza totală administrată nu trebuie să depăşească 85 mCurie. Acest tratament prezintă un risc crescut de apariţie precoce a mielofibrozei şi de precipitare a mielomului multiplu, a leucemiei acute monocitare şi, foarte rar, a eritremiei pure.

Dacă *turnover*-ul celular este foarte rapid se recurge la chimioterapie. În funcţie de valoarea hematocritului, se administrează 1—3 g/zi de hidroxiuree sau busulfan, în doze zilnice de 4—6 mg. Administrarea de busulfan impune monitorizarea atentă a pacientului deoarece medicamentul are un efect citotoxic marcat pe măduva osoasă şi induce o aplazie medulară ireversibilă. De asemenea, există riscul unei fibroze pulmonare secundare tratamentului.

În schema de tratament al policitemiei vera se include obligatoriu un inhibitor al sintezei de acid uric : allopurinol, milurit (Millurit). Pruritul din această afecţiune poate fi calmat prin administrarea de ciprohepatadină (Peritol) în doze de 12—16 mg/zi şi/sau cimetidină 900 mg/zi.

Trombocitemia esenţială

Trombocitemia esenţială (trombocitemia hemoragică) este o boală mieloproliferativă cronică rară, observată la pacienţii între 50 şi 70 de ani. Este caracterizată prin :

1) Sângerări recurent datorate unor trombocite cu defect calitativ (hematoame spontane, epistaxisuri severe, hemoragii digestive superioare, hematurii).

2) Accidente trombotice atât în teritoriul artereial cât şi în cel venos.

3) Un număr foarte crescut de trombocite (1—4 milioane/mm³).

4) Trombocite mari, anormale, cu forme bizare pe frotiul de sânge periferic.

5) Măduva osoasă hipercelulară, cu un număr crescut de megacariocite, mai mari decât cele normale.

Cercetarea izoenzimelor glucizo-6-fosfatdehidrogenazei a demonstrat că trombocitele anormale provin dintr-o singură clonă neoplazică.

În hemogramă se constată o leucocitoză moderată asociată cu bazofilie. În stadiile inițiale ale bolii, valorile hemoglobinei sunt normale sau ușor crescute. În cursul evoluției, datorită sângerărilor recurente, apare o anemie hipocromă feriprivă. Nivelul seric al acidului uric este de obicei crescut. De multe ori, se constată o hiperkaliemie care poate genera aritmii cardiace severe.

Accidentele trombotice apar mai frecvent la pacienții vârstnici, deoarece la numărul crescut de trombocite se asociază o boală vasculară degenerativă.

Splina este mărită în fazele timpurii ale bolii, dar se atrofiază treptat ca urmare a infarctizărilor repetate (autosplenectomie naturală). Boala este paradoxală prin :

— sângerările în prezența trombocitemiei ;

— dimensiunile reduse ale splinei ;

— dezvoltarea unei anemii hipocrome severe, după o perioadă lungă de evoluție, care o transformă într-o boală agresivă (anemia feriprivă determinată hipoxie care stimulează măduva osoasă, deja hiperplazică ; crește astfel numărul de trombocite cu accidente trombotice letale).

Diagnosticul diferențial se face cu alte boli cronice mieloproliferative și cu trombocitoza reactivă.

Durata de evoluție a bolii este greu de apreciat datorită episoadelor hemoragice care pot să apară spontan sau la un act chirurgical minor (extracție dentară) și accidentelor trombotice, care pot cauza decesul pacienților. Meilofibroza se dezvoltă în 8% din cazuri. La 10% din pacienți trombocitemia esențială se transformă în leucemie acută.

Busulfanul în doză zilnică de 2 mg este o indicație ideală de tratament pentru formele cu trombocitoză excesivă. Se poate administra și hidroxiuree (1—3 g/zi) care este mai puțin toxică decât busulfanul. Melphalanul în doze de 5 mg, administrat intermitent, sub controlul hemogramei, poate determina un răspuns favorabil. Când pacienții sunt destul de tineri și chimioterapia este ineficientă se indică administrarea unei doze unice de fosfor radioactiv precum și trombocitofereza. Ședințele de trombocitofereză au indicație majoră când numărul de trombocite depășește 2 000 000/mm^3, iar pacienții prezintă accidente ischemice tranzitorii cerebrale.

Scopul oricărei forme de tratament este reducerea numărului de trombocite la 500 $\times$ 10/1 (500 000/mm^3).

Cauzele de exitus în trombocitemia esențială sunt reprezentate de :

— hemoragii severe intraoperatorii ;

— accidente trombotice : infarct miocardic sau cerebral, tromboza de venă sau arteră splenică ;

— tulburări de ritm datorate hiperkaliemiei refractare la tratament.

Cauzele trombocitozei

Trombocitoza reactivă
Hemoragii, hemolize, traumatisme, intervenţii chirurgicale, post-partum, răspunsul la tratament în trombocitopenie
Infecţii acute şi cronice
Boli inflamatorii cronice (colita ulceroasă, poliartrita reumatoidă)
Boli maligne (carcinoame, boala Hodgkin, mielomul multiplu osteosclerotic)
Splenectomie şi atrofie splenică
Anemia prin deficienţă de fier
Boli mieloproliferative cronice
Trombocitemia esenţială, policitemia vera, leucemia granulocitară cronică, mielofibroza idiopatică

Mielofibroza idiopatică (mieloscleroza, metaplazia mieloidă agnogenică)

Metaplazia mieloidă agnogenică, cunoscută şi sub numele de mielofibroză cu metaplazie mieloidă (MMM), este o boală mieloproliferativă cronică, care se observă la pacienţii între 40 şi 70 de ani, fără a recunoaşte o predilecţie pentru un anumit sex sau rasă.

Cercetarea izoenzimelor glucozo-6-fosfatdehidrogenazei şi a markerilor citogenetici a confirmat existenţa unei clone neplazice, în această boală, care derivă dintr-o celulă stem hematopoietică multipotentă. Fibroblaştii, descoperiţi în exces în măduva osoasă, nu-şi au originea în clona anormală. Referitor la patogenia mielofibrozei s-a formulat următoarea ipoteză : clona neoplazică ar genera megacariocite anormale, care eliberează factori stimulatori ai fibroblaştilor, determinând o fibroză medulară reactivă. În evoluţia bolii, măduva osoasă va fi dislocată progresiv de fibroblaşti, cu apariţia focarelor de eritropoieză extramedulară în ficat şi splină.

Principalele caracteristici clinice ale bolii sunt reprezentate de :

1) Splenomegalie moderată sau gigantă, prezentă la 90% din bolnavi. La 2/3 din aceşti pacienţi, splina este palpabilă la 5 cm sub rebordul costal ; în rest are un aspect tumoral şi ocupă o mare parte din abdomen, putând crea un discofort funcţional. Se afirmă că în mieloscleroza cu metaplazie mieloidă, splina creşte cu 1 cm/an (Block, 1969).

2) Hepatomegalie moderată sau gigantă, prezentă în 60% din cazuri. Bolnavii pot prezenta circulaţie colaterală abdominală, datorită hipertensiunii portale, consecutivă hepatosplenomegaliei gigante. Un procent de 10% din pacienţi dezvoltă icter şi ascită în cantitate moderată.

3) Adenopatie în 15—30% din cazuri.

4) Semne generale de boală : anorexie, pierdere în greutate până la caşexie, febră şi transpiraţii nocturne (apar de obicei în stadiile avansate de boală).

Datele de laborator furnizează informații deosebit de importante. Hemograma indică o anemie de grade variate ; de obicei hemoglobina are o valoare de 8—10 g/dl, hematocritul este de 22—30%, iar reticulocitele sunt crescute 5—10% (reticulocitoza nu este consecința hemolizei, ea provine din focarele de eritropoieză extramedulară). Numărul de leucocite este extrem de variabil ; poate fi normal (4 000—8 000/mm³), crescut (până la 30 000/mm³) sau scăzut (2 000—4 000/mm³). De asemenea, numărul de trombocite poate fi mai mult sau mai puțin scăzut, iar în unele cazuri este chiar crescut (peste 1 000 000/mm³).

Frotiul de sânge periferic prezintă elemente caracteristice. Astfel, eritrocitele prezintă poikilocitoză marcată, unele dintre ele având un aspect de hematii „în picătură" sau „în lacrimă". Sunt prezenți de asemenea pe frotiu eritroblaști policromatofili și oxifili, care vin din focarele de eritropoieză extramedulară. Formula leucocitară prezintă obligatoriu un procent crescut de bazofile și este deviată la stânga, eventual până la mieloblaști. Din aceste motive, tabloul din sângele periferic prezintă un aspect leucoeritroblastic. Tot pe frotiu se descriu megatrombocite palide, degranulate, alături de megacariocite mici, atipice și de nuclei liberi de megacariocite, care provin tot din focarele eritropoietice extramedulare.

Valoarea serică a acidului uric este crescută, peste 10 mg%. Hiperuricemia poate determina guta. Fosfataza alcalină, leucocitară este frecvent crescută, dar uneori poate fi normală sau chiar scăzută. Eritrocitele pot prezenta un defect similar cu cel din hemoglobinuria paroxistică nocturnă ; pacienții pot avea ocazional hemoglobinurie. Radiografia osoasă indică o creștere a densității osului (osteoscleroza) la jumătate din bolnavi.

Puncția sternală este „albă", de aceea se indică obligatoriu biopsia de măduvă osoasă din creasta iliacă. Biopsia măduvei este al treilea element care susține diagnosticul de metaplazie mieloidă, alături de splenomegalia gigantă și de aspectul caracteristic al frotiului de sânge periferic. La biopsie se descrie o măduvă osoasă dislocată de fibre de reticulină, colagen și fibroblaști, cu zone mici reziduale de hematopoieză normală.

Alături de mielofibroza idiopatică există o categorie de boli care se pot asocia cu un MMM cronic secundar :

— alte boli mieloproliferative : leucemia granulocitară cronică, policitemia vera ;

— carcinoame (de pancreas), boala Hodgkin ;

— tuberculoza ;

— boala Paget.

Diagnosticul diferențial al metaplaziei mieloide include, alături de afecțiunile asociate cu MMM cronic secundar și alte boli în care există splenomegalie și anemie : leucemia limfatică cronică, leucemia granulocitară cronică, limfomul primar splenic, splenomegalia congestivă și parazitoze rare cum ar fi leishmanioza și schistosomiaza. În tabelul 8.3 este prezentat diagnosticul diferențial între leucemia granulocitară cronică, metaplazia mieloidă agnogenică și reacția leucemoidă.

Tabelul 8.3

Diagnosticul diferenţial între leucemia granulocitară cronică, metaplazia mieloidă agnogenică şi reacţia leucemoidă

	Leucemia granulocitară cronică	*Metaplazia mieloidă agnogenică*	*Reacţia leucemoidă*
Splenomegalie	++	++/+++	−
Sânge periferic			
Neutrofile	++	+/−	++
Granulaţii toxice	−	−	++
Bazofile	++	+	−
Eozinofile	+	+	−
Anemie	+	++	+/−
Hematii „în lacrimă"	−	++	−
Eritroblaşti	+/−	++	+/−
Măduva osoasă			
Mielofibroză	+/−	++	−
FAL*			
Cromozomul Philadelphia	++	−	−

* FAL = fosfataza alcalină leucocitară.

Nu există un tratament specific pentru mielofibroza idiopatică. Pacienţii cu anemie severă vor beneficia de transfuzii regulate. Se pot administra androgeni de sinteză, perioade îndelungate de timp, pentru a stimula focarele de hematopoieză din măduvă, splină şi ganglioni. Acidul folic este adesea prescris pentru a asigura necesarul crescut de folaţi din această boală.

În formele cu splenomegalie gigantă se încearcă chimioterapia în doze mici : busulfan 2 mg/zi sau hidroxiuree 1 g/zi. Concomitent se administrează allopurinol pentru a preveni nefropatia urică şi guta.

Cea mai importantă decizie terapeutică este splenectomia, care se indică în următoarele situaţii :

— splenomegalie cu infarcte multiple

— splenomegalie gigantă cu hipertensiune portală

— trombocitopenie severă.

Totuşi, splenectomia este asociată cu o mortalitate postoperatorie crescută, datorită infecţiilor severe şi accidentelor tromboembolice secundare trombocitozei reactive.

Durata medie de viaţă din momentul stabilirii diagnosticului este de 4—5 ani, cu toate că există pacienţi care pot supravieţui 10—20 de ani. Cauzele de exitus în mielofibroza idiopatică sunt reprezentate de :

— hemoragie digestivă superioară dramatică, secundară hipertensiunii portale şi agravată de trombocitopenie ;

— infecţii severe datorate leucopeniei ;

— insuficienţă renală acută prin descărcarea brutală de acid uric ;

— transformarea în leucemie acută mieloblastică sau megacarioblastică (în 10—20% din cazuri) ;

— afecţiuni independente de boală, legate de vârsta înaintată (infarct miocardic).

Capitolul 9

LIMFOAMELE MALIGNE

Generalități

Limfoamele sunt tumori maligne ale celulelor sistemului imun, localizate în diverse țesuturi, definite prin absența tabloului leucemic la debutul bolii.

Cele 2 forme majore ale limfoamelor maligne sunt boala Hodgkin și limfoamele nehodgkiniene.

Limfoamele nehodgkiniene sunt de 3 ori mai frecvente decât boala Hodgkin și pot să apară în orice țesut. Astăzi se disting cel puțin 10 entități majore clinico-patologice cu manifestări polimorfe, diferite de cele ale bolii Hodgkin. În tabelul 9.1 sunt prezentate comparativ date privind originea

Tabelul 9.1

Prezentare comparativă a limfoamelor nehodgkiniene și a bolii Hodgkin

	Limfoamele nehodgkiniene	*Boala Hodgkin*
Celula de origine	*limfocitul B sau T*	*controversală*
Tabloul clinic		
Forma strict localizată (ganglionar sau extraganglionar)	rară	frecventă
Forma extraganglionară	frecventă	rară
Forma mediastinală	rară	frecventă
Forma abdominală	frecventă	rară
Afectarea măduvei osoase	frecventă	rară
Manifestări sistemice de tip B	rare	frecvente
Modul de invazie ganglionară	prin discontiguitate	prin contiguitate
Anomalii cromozomiale	frecvente	în curs de cercetare
Procent de vindecare	25%	75%

celulară a limfoamelor nehodgkiniene și a bolii Hodgkin, localizarea principală a bolii, prezența anomaliilor cromozomiale, posibilitatea de vindecare terapeutică. Această comparație este un argument că cele 2 tumori maligne ale țesutului limfatic sunt fundamental diferite.

Tratamentul pacienților cu limfoame maligne se aplică în funcție de subtipul histologic și de stadializarea clinică dependentă de extinderea bolii. Se afirmă astăzi posibilitatea de vindecare a multor limfoame cu o formă adecvată de tratament, ceea ce impune recunoașterea lor în stadii timpurii pentru a obține o supraviețuire cât mai mare. Alte variante de limfoame, deși destul de frecvente, nu sunt curabile și necesită diferite scheme de tratament.

La primul diagnostic histopatologic sunt posibile erori de interpretare de aceea dacă suspectăm acest tip de neoplasm, biopsia de țesut trebuie examinată obligatoriu de un hematopatolog cu experiență.

Alegerea locului de biopsie este deosebit de importantă ; de obicei se indică un ganglion mărit de volum (de preferat ganglionii cu localizare profundă, deoarece adenopatia superficială poate fi reactivă). Dacă localizarea nu este ganglionară biopsia se face prin endoscopie (bronșică, gastro-intestinală). Primul gest după recoltarea ganglionară este efectuarea unei amprente pe care se pot citi detalii morfologice mai bine decât pe secțiunile tisulare. Următoarea etapă constă în realizarea secțiunilor histologice după modelul clasic. Acestea trebuie să fie cât mai subțiri (în medie 3μ) și obținute din porțiuni diferite ale ganglionului.

Secțiunile ganglionare mai pot fi utilizate și pentru colorații imunochimice speciale, pentru imunofluorescență (tehnica anticorpilor monoclonali) cât și pentru studiul electronic.

Aspecte ale diferențierii celulare în limfoamele maligne

În scopul înțelegerii limfoamelor maligne este utilă prezentarea principalelor aspecte legate de procesul de diferențiere a celor două tipuri de limfocite B și T.

Limfocitele sunt divizate în două populații distincte în funcție de markeri moleculari ai suprafeței celulare. În trecut, populația limfocitelor B era recunoascută atât prin prezența imunoglobulinelor policlonale de suprafață (IgS) cât și prin capacitatea acestora de a produce anticorpi. La rândul ei populația T era clasic identificată prin fenomenul de rozetă în prezența hematiilor de oaie. În ultimii 15 ani, folosirea anticorpilor monoclonali a permis stabilirea imunofenotipului atât pentru linfocitul B cât și pentru T.

Astăzi pot fi recunoscute la nivelul unei linii celulare etapele de diferențiere morfofuncțională ; de asemenea, cu ajutorul tehnicilor moleculare care demonstrează rearanjarea genelor se poate preciza evoluția clonală a unui anumit tip de celulă limfoidă.

ONTOGENIA LIMFOCITULUI B

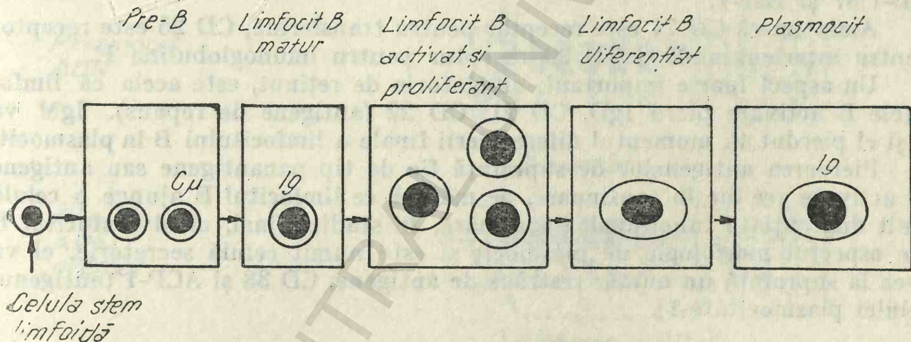
Ontogenia limfocitară B este prezentată schematic în fig. 9.1.

Limfocitul B se formează din celule precursoare, celula sușă limfoidă din măduva osoasă. Ea parcurge în cursul diferențierii și maturării funcționale mai multe stadii: celula pre-B — celula matură B — celula B care devine activă cu potențial mare de proliferare — celula B diferențiată — celula B matură, celula secretorie — plasmocitul. Plasmocitul este o celulă finală în linia de diferențiere a populației B, și este eficientă numai prin secreția de imunoglobulină de un anumit tip (din cele 5 tipuri de imunoglobuline normale (fig. 9.1 și tabelul 9.2). Aceste stadii sunt recunoscute prin prezența unor antigene citoplasmatice și de suprafață (vezi tabelul 9.2). Antigenele de suprafață, intențional sunt desemnate prin inițialele C.D. („*cluster determinants*“).

Tabelul 9.2

Împărțirea generală a antigenelor de suprafață ale limfocitului B

- antigene comune pentru mai multe stadii de diferențiere „pan-antigene“
- antigenele limfocitului pre-B (limfocitul B cap de serie)
- antigenele de repaus ale limfocitului B
- antigenele de activare:
  - antigene de activare asociate
  - antigene de activare restrictive ale limfocitului B
- antigenele plasmocitului



Antigene comune pentru limfocitul B: CD 19.20.24.Ia

Antigene pre-B CD10; Cμ

Antigenele limfocitului B în repaus: IgM, IgD; CD 21.22.35

Antigenele limfocitului B activat: CD 5.23,35,54.71 B5, BB-1/B7. Bac-1

Antigenele plasmocitului: CD 38, PCA-1

Fig. 9.1 — **Ontogenia celulei β-limfocitare.**

Reținem că două dintre toate antigenele pe care le vom prezenta — CD 19 ; CD 20 — sunt exprimate pe suprafața celulei și în toate etapele de diferențiere de la pre-B până la stadiul de plasmocit. La nivelul celulei limfocitare pre-B va fi la suprafață un antigen propriu acestui stagiu timpuriu, CD 10, care va coexista cu pan-antigenele limfocitare. În citoplasma celulei foarte tinere apare lanțul greu tip μ. Obligatoriu, la suprafață va exista și la care desemnează complexul de histocompatibilitate clasa II.

Când celulele pre-B se maturează, părăsesc măduva și ajung în sângele periferic și în țesuturi unde pot fi activate de un antigen.

Antigenele de repaus sunt CD 21, care funcționează ca receptor pentru fragmentul C_j de clivaj al complementului, dar foarte important și pentru virusul Epstein-Barr.

Alte antigene de repaus sunt CD 22 și CD 35, acesta din urmă va fi receptor pentru fragmentul C_3b al complementului. Alături de Ag de repaus în stadiul de maturare, la suprafață vom găsi exprimate imunoglobuline tip IgM își IgD. (IgD este denumit receptor pentru limfocitul B). Toate acestea vor coexista cu pan-antigenele.

După contactul cu un antigen sau sub impulsul altor semnale de activare, limfocitele B mature, în repaus, vor fi activate și în continuare se multiplică, proliferează. Studiile efectuate *in vivo* și *in vitro* au arătat că, în acest moment, apare exprimarea antigenelor de activare pe suprafața celulei. Le-am împărțit schematic în antigene de activare, asociate : CD 71 ; CD 54 ; CD 25 ; CD 23 ; CD 5 și antigene de activare restrictive care includ : B5 ; BB-1/87 și Bac-1.

Amintim că CD 71 este receptor pentru transferină, CD 25 este receptor pentru interleukina-2 și CD 23 receptor pentru imunoglobulina E.

Un aspect foarte important, obligatoriu de reținut, este acela că limfocitele B activate pierd IgD, CD 21, CD 22 (antigene de repaus). IgM va fi și el pierdut în momentul diferențierii finale a limfocitului B în plasmocit.

Pierderea antigenelor de suprafață fie de tip panantigene sau antigene de activare are loc în continuare, pe măsură ce limfocitul B ajunge o celulă mult diferențiată funcțional. Ca urmare, în stadiul final, când limfocitul B are aspectul morfologic de plasmocit și este numit celulă secretorie, el va avea la suprafață un număr restrâns de antigene, CD 38 și ACP-1 (antigenul celulei plasmocitare-1).

REARANJAREA GENELOR IMUNOGLOBULINELOR

Limfocitele B devin funcționale, mature, când sunt capabile să secrete imunoglobuline.

Numărul moleculelor posibile de imunoglobuline este vast, iar fiecare corespunde unei anumite porțiuni din antigen denumită epitop. Se consideră că această diversitate rezultă din recombinarea genetică ce se produce în ADN-ul din nucleul limfocitar B. În ADN este conținută informația necesară sintezei diferitelor subunități ale moleculei de imunoglobulină. Este cunoscută structura acestei molecule ce cuprinde lanțuri grele (H) și lanțuri ușoare (L). Pe fiecare lanț există o regiune variabilă (V) și o regiune constantă (C). În plus, lanțul greu va avea un segment D (diversitate) și un segment J (joncțiune), iar lanțul ușor numai un segment J. Exprimarea clasică ar putea fi V, D, J, C pentru lanțul greu și V, J, C pentru lanțul ușor.

Mecanismul prin care se realizează rearanjarea genelor care codifică lanțurile grele constă în alăturarea la o regiune constantă C a câte unui singur segment V, D și J și îndepărtarea celorlalte segmente. Astfel, numărul recombinărilor posibile pentru segmentele V, D și J este enorm. La nivelul celulei primitive a limfocitului pre-B există în ADN un număr infinit de gene pentru fiecare segment V, D, J, C. Pe măsură ce limfocitul se diferențiază, acestea se restrâng, în nucleu rămâne un număr limitat de segmente V, D, J, C. Informația lor genetică va apărea în citoplasmă sub forma unui ARN-m ce va conține un mesaj unic necesar sintezei unui anumit tip de lanț greu. Același model denumit rearanjarea genelor se aplică și pentru lanțul ușor (vezi figura 9.2.).

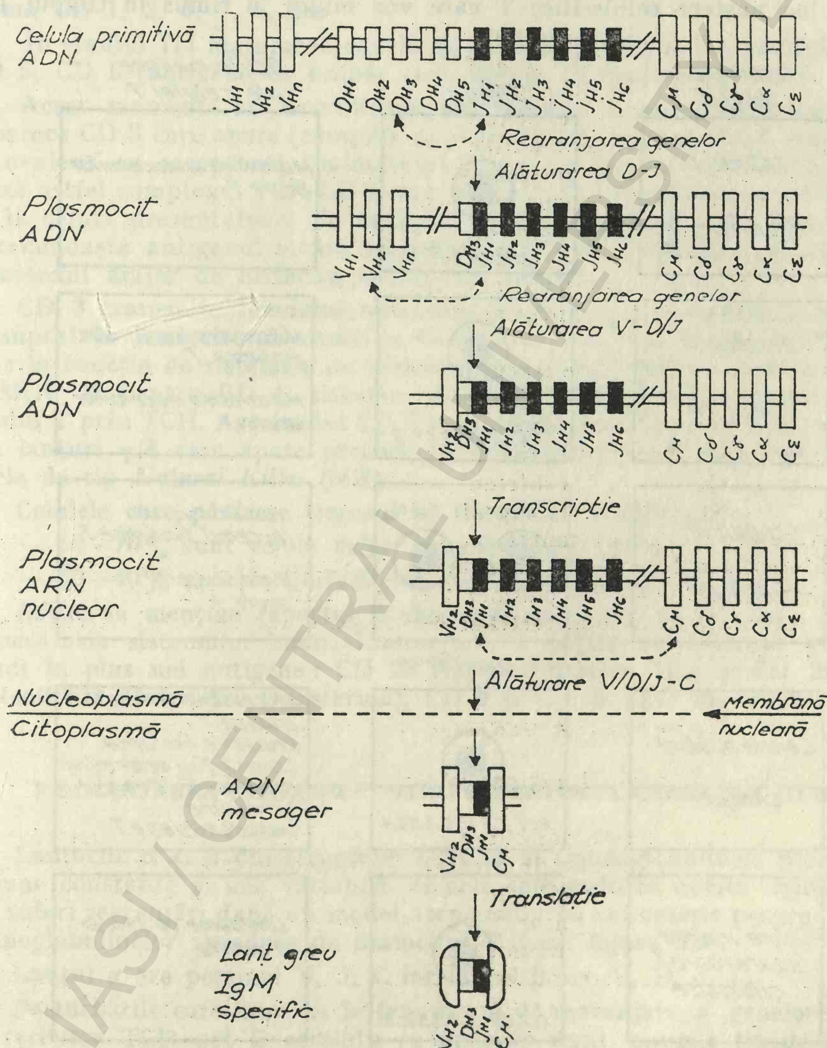


Fig. 9.2 — **Rearanjarea genelor pentru lanțul greu al imunoglobinei IgM.**

ONTOGENIA LIMFOCITULUI T

Un număr mare de anticorpi monoclonali au fost folosiţi pentru a defini antigenele de suprafaţă ale limfocitelor T umane.

Cu ajutorul acestora s-au identificat etapele de diferenţiere al imfocitului T, de la o celulă precursoare tânără până la stadiul de celulă efectoare de tip *helper*, supresor sau citotoxic (vezi figura 9.3), realizându-se o corelaţie între aceste etape şi bolile maligne ale limfocitului T.

Limfocitul T se formează dintr-o celulă precursoare comună cu limfocitul B, denumită celulă suşă limfoidă localizată în măduva osoasă. Din ea vor lua naştere celule-fiice T care vor migra în timus în timpul pe-

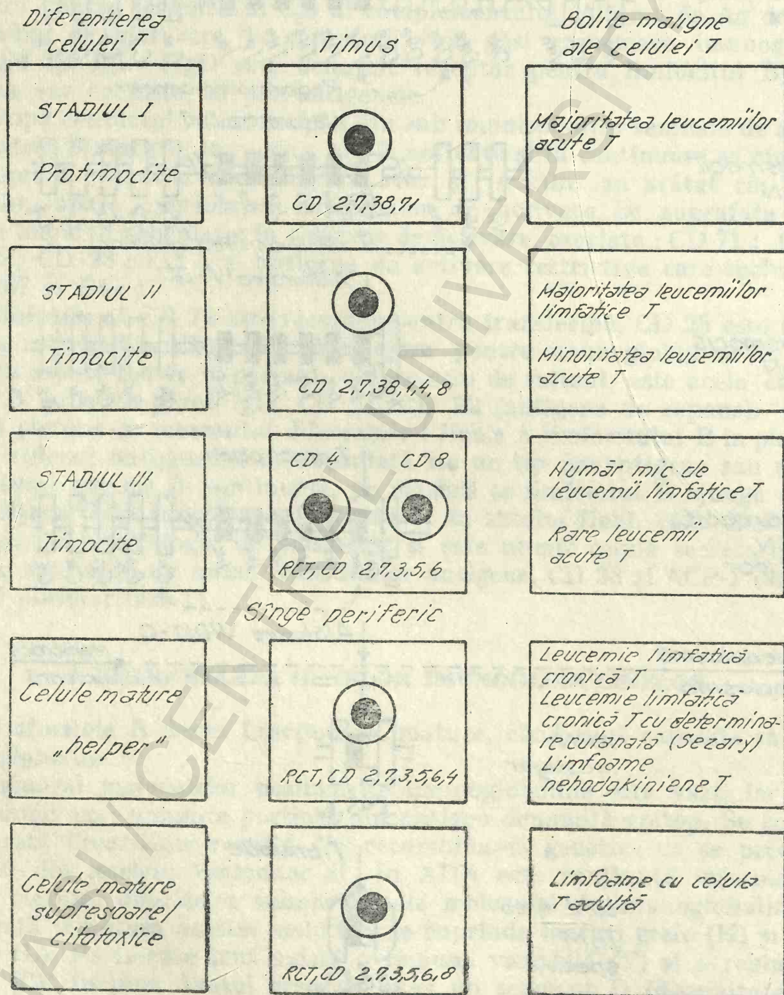


Fig. 9.3 — Corelaţia între diferenţierea limfocitului T şi bolile maligne ale limfocitului T.

rioadei embrionare și postnatale precoce. Micromediul ambiant din timus este locul de prelucrare și dezvoltare a limfocitelor T imunocompetente. Din timus ele vor ajunge în organele limfoide periferice (ganglioni, splină) și în circulație.

În stadiile timpurii ale diferențierii intratimice, 10% din limfocite vor exprima receptorul CD 2 care aglutinează hematiile de oaie în jurul celulei și este implicat în fenomenul clasic de rozetare. Cu ajutorul acestuia se recunoaște rapid și global populația T. Tot în acest stadiu celulele T exprimă și receptorii : CD 71 pentru transferină, CD 38 și CD 7.

Stadiul II în diferențierea timocitelor este caracterizat prin pierderea CD 71, achiziționarea CD 1 și coexprimarea CD 4 și CD 8. Această populație reprezintă o valoare numerică mare (70% din timocite) și deci ea va exprima CD 1, 2, 4, 7, 8, 38.

În stadiul III maturarea continuă, celulele pierd CD 1 și câștigă CD 3, CD 5, CD 6 (antigene cu număr care lipsesc în stadiul anterior).

Acest moment în dezvoltarea limfocitului T este foarte important deoarece CD 3 care apare (complex de lanțuri) este asociat după un model necovalent cu receptorul limfocitului T pentru antigen (TCR). Se realizează astfel complexul TCR-CD 3 care intervine în recepționarea informației de la celula prezentatoare de antigen. TCR este compus din lanțuri α/β și recunoaște antigenul străin numai în contextul înglobării acestuia în complexul major de histocompatibilitate (MHC).

CD 3 transmite semnalul nucleului celulei, care declanșează apariția la suprafața limfocitului numai a CD 4 sau a CD 8. Semnalul este specific în funcție de sistemele de histocompatibilitate MHC I pentru CD 8 și MHC II pentru CD 4, sisteme care conțin antigenul prezentat limfocitului T prin TCR. Asociat lui CD 3 mai există și un al doilea TCR alcătuit din lanțuri γ/δ care apare precoce în ontogenie și este exprimat de celulele de tip *Natural Killer* (NK).

Celulele care părăsesc timusul se împart în 2 subtipuri :

— 60—70% sunt celule *helper* care exprimă CD 4.

— 30—40% aparțin limfocitelor supresoare și exprimă CD 8.

Astfel se menține raportul T helper/T supresor (2 : 1) care asigură homeostazia sistemului imun. Limfocitele T periferice activate vor dobândi în plus noi antigene : CD 25 (receptor pentru IL_2) și CD 26. Receptorii CD 71 (pentru transferină), CD 9 și CD 38 apar mai târziu.

REARANJAREA GENELOR PENTRU RECEPTORUL CELULEI T (TCR)

Lanțurile α și β din structura TCR ca și imunoglobulinele prezintă o regiune constantă și una variabilă. Genele care codifică aceste lanțuri pot pot suferi rearanjări după un model asemănător cu cel descris pentru genele imunoglobulinelor produse de limfocitul B (vezi figura 9.4).

Lanțul α are porțiuni V, J, C iar lanțul β are V, D, J, C.

Perturbările care intervin în fenomenul de rearanjare a genelor pentru un receptor TCR pot fi corelate cu apariția unui anumit tip de limfom cu celule T.

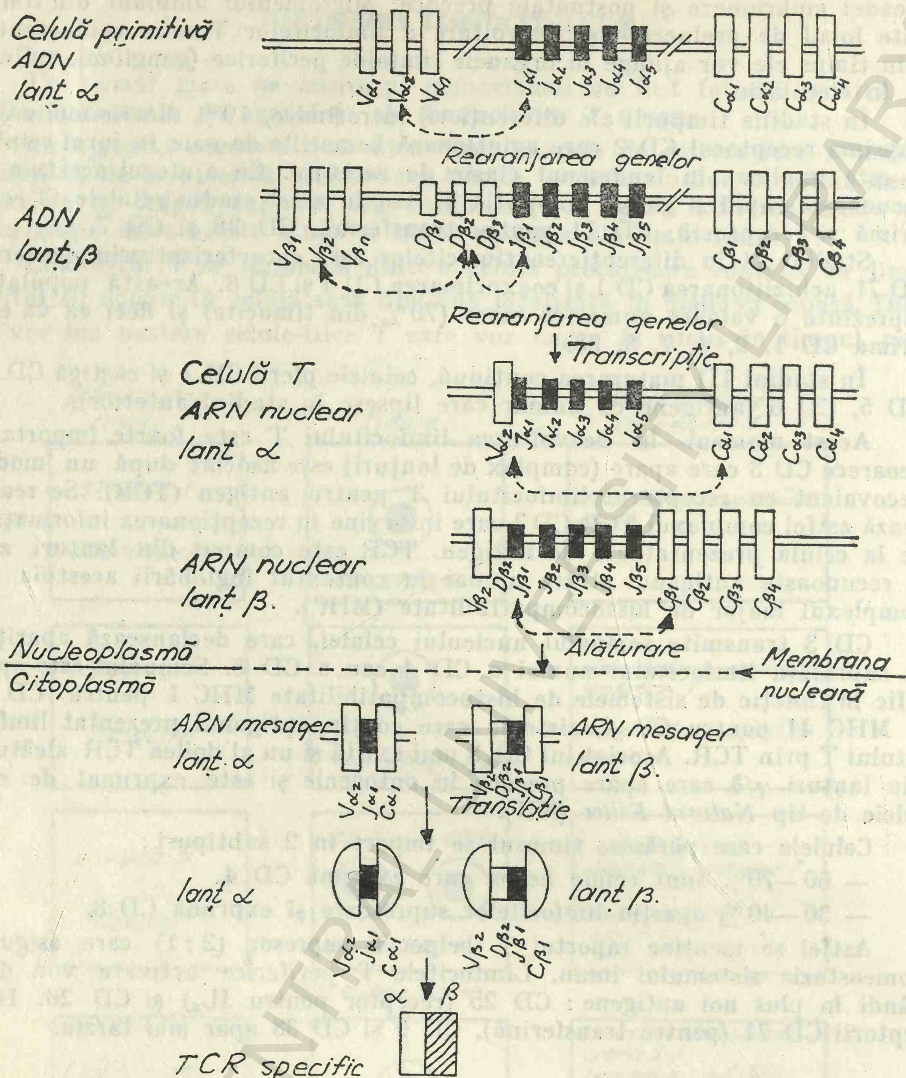


Fig. 9.4 — Rearanjarea genelor pentru receptorul celulei T (TCR).

Limfoamele nehodgkiniene

EPIDEMIOLOGIE

În categoria tumorilor solide limfoamele nehodgkiniene dețin o pondere mică; totuși, la pacienții cu neoplazii între 20 și 40 de ani ocupă locul al 4-lea.

Statistic s-a constatat o creștere a limfoamelor nehodgkiniene în paralel cu numărul cazurilor de SIDA.

Pentru cele mai multe limfoame maligne nu a fost identificată o cauză specifică. Totuşi, câteva tipuri distincte de limfoame nehodgkiniene au fost asociate cu etiologia virală. De exemplu, limfomul Burkitt din Africa este o entitate clinică unică, evident asociată cu virusul Epstein-Barr.

În acest limfom apare translocaţia caracterististică 14 : 8. Virusul Epstein-Barr infectează limfocitul B, genomul său se integrează în ADN-ul acestei celule şi-i modifică proprietăţile.

Mult mai recent a fost descoperită o familie de retrovirusuri cu tropism pentru limfocitul T. Unul din membri acestei familii, virusul leucemiei umane cu celula T (HTLV-7), a fost incriminat în etiologia unui tip distinct de limfom denumit limfomul leucemic cu celulă T al adultului. HTLV-1 este endemic în regiunea sud-estică a Japoniei, în insulele Caraibe, în Africa şi în sud-estul Statelor Unite. Modalităţile de contaminare sunt : administrările intravenoase de medicamente, transfuziile, transplacentar de la mamă la făt şi posibil prin laptele matern. S-a constatat că numai 1—2% din persoanele infectate dezvoltă limfom cu celule T sau leucemie acută.

Limfoamele maligne pot să apară în legătură cu o varietate foarte mare de dezordini imunologice. Recent s-a constatat că 10% din pacienţii cu sindrom Sjögren dezvoltă o formă de limfom. Tratamentul imunosupresiv pentru transplantul de inimă, ficat, rinichi, şi anume folosirea de azathioprină, prednison, ciclofosfamidă sau ciclosporină este asociat cu apariţia limfoamelor maligne la un procent de 4—6% din pacienţi.

În boala Hodking, ca o complicaţie a chimioterapiei agresive se observă apariţia celui de-al 2-lea cancer care poate fi, în unele cazuri, un limfom malign nehodgkinian.

În sfârşit, există supoziţia că o stimulare antigenică cronică, cum este cea care se observă în bolile inflamatorii intestinale sau cea obţinută cu unele medicamente ca fenitoina, ar putea predispune la apariţia limfoamelor maligne.

Condiţii asociate cu un risc crescut de apariţie a limfoamelor maligne

Boli cu imonudeficienţă congenitală :
— Sindromul Klinefelter
— Sindromul Chediak-Higashi
— Sindromul Wiscott-Aldrich
Boli cu imonudeficienţă dobândită :
— Imunosupresia iatrogenă
— Sindromul de imunodeficienţă dobândită
— Hipogamaglobulinemia dobândită
Boli autoimune
— Sindromul Sjögren
— Sprue netropical
— Artrita reumatoidă şi boala lupică
— Administrarea unor medicamente sau agenţi fizici

• Fenitonia
• Iradierea
• Terapie combinată (iradiere și chimioterapie) în boala Hodgkin

Virusuri (altele decât HIV)
— Virusul Epstein-Barr
— Virusul leucemiei umane cu celulă T.

DEBUTUL CLINIC : DIAGNOSTIC POZITIV ȘI DIFERENȚIAL

Debutul clinic poate fi ganglionar sau extraganglionar.

Debutul ganglionar

Poate fi unic sau multiplu, supra- sau subdiafragmatic. În general se consideră că orice ganglion de consistență dură, rotund, cu diametrul mai mare de 1 cm, care nu a apărut în legătură cu o infecție evidentă și care persistă mai mult de 4—6 săptămâni trebuie biopsiat.

În prezența acestei adenopatii, diagnosticul diferențial trebuie făcut cu un proces infecțios cauzat de virusuri, bacterii sau paraziți, cu o neoplazie primitivă sau cu o metastază.

Fiecare stație ganglionară poate fi afectată, impunând un diagnostic diferențial specific (vezi figura 9.5).

În cazul unei adenopatii laterocervicale trebuie excluse infecții bacteriene sau virale (tuberculoza ganglionară, amigdalite cronice cu streptococ, mononucleoza infecțioasă, infecții cu citomegalovirus, cu virusul imunodeficienței umane), precum și infestări parazitare (toxoplasmoza). La pacienții

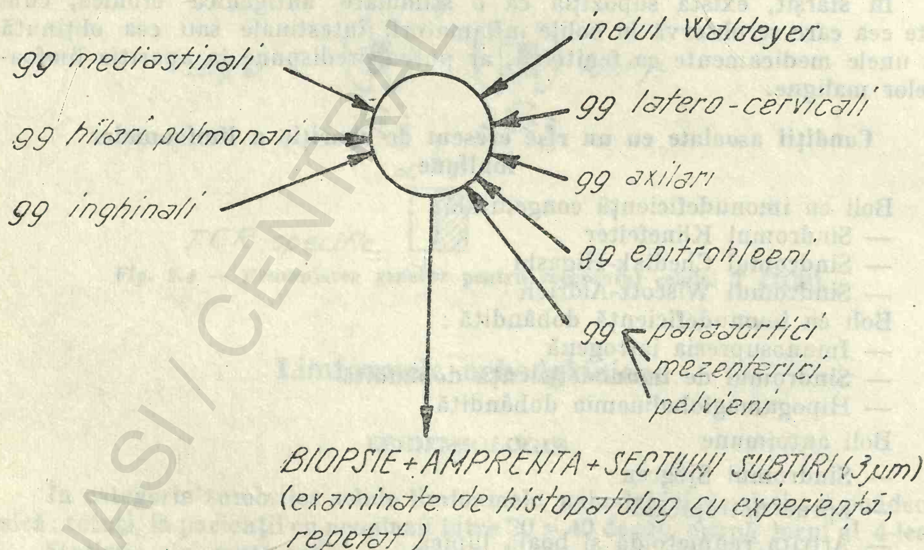


Fig. 9.5 — Determinări ganglionare posibile în limfoamele nehodgkiniene.

tineri trebuie luată în considerație posibilitatea existenței unei boli Hodgkin. La bolnavii vârstnici alte neoplazii trebuie excluse obligatoriu : metastaze supraclaviculare din carcinomul gastric, bronhopulmonar sau sân.

Dacă ganglionii sunt epitrohleeni, diagnosticul diferențial se face cu infecții bacteriene la distanță (microtraumatisme ale mâinii cu suprainfecție) dar și cu sarcoidoza.

Deși mai puțin frecvent ca în boala Hodgkin, aproximativ 20% din pacienți prezintă adenopatie mediastinală. Acești bolnavi acuză de obicei tuse persistentă, durere toracică sau uneori sunt asimptomatici cu descoperire întâmplătoare la examenul radiologic mediastino-pulmonar. Foarte rar, afectarea mediastinală este însoțită de sindromul de venă cavă superioară. Diagnosticul diferențial include infecții (tuberculoza, histoplasmoza, mononucleoza infecțioasă), sarcoidoza, boala Hodgkin ca și alte tipuri de neoplasme cu debut primitiv mediastinal.

Afectarea la debut a ganglionilor retroperitoneali, mezenterici, pelvieni, este obișnuită în multe subtipuri histologice ale LNH. De obicei pacienții sunt asimptomatici, mai ales dacă ganglionii sunt de talie medie și nu produc fenomene obstructive. Foarte rar bolnavii se prezintă pentru dureri abdominale cronice, senzație de plenitudine și sațietate precoce, pentru simptome asociate obstrucției viscerale chiar perforație acută și hemoragie gastro-intestinală.

În mod excepțional, masele ganlionare paraaortice sau pelviene pot fi de la debut masive, provocând compresii pe căile limfatice cu ascită chiloasă și edeme declive.

Debutul extraganglionar

Include limfoame : gastro-intestinale primitive
hepatice
splenice
osoase
cutanate
pulmonare
cerebrale, tiroidiene, testiculare
ovariene, de prostată, vezică urinară, rinichi, sân.

Limfoamele gastro-intestinale primitive reprezintă 4% din totalul limfoamelor nehodgkiniene. De obicei, sunt localizate la nivelul stomacului, mai puțin la nivelul intestinului subțire și colonului. Leziunile gastrice pot fi de tip infiltrativ difuz, ulcerativ sau polipoid. Manifestările clinice sunt nespecifice : dureri epigastrice vagi, greață, vomă, anorexie. Confuzia cea mai frecventă se face cu carcinomul gastric ; diagnosticul se pune numai intraoperator. Limfoamele intestinale primitive debutează printr-un sindrom de malabsorbție, rezultat ca urmare a atrofiei vilozitare, secundare infiltrării țesutului limfoid.

Ca manifestări neurologice în cadrul limfoamelor NH se amintesc : secțiunea acută a măduvei spinării, ca urmare a compresiunii exercitată de o tumoare extradurală, meningita limfomatoasă, precum și tumori primare cerebrale cu manifestări polimorfe în funcție de localizare. Acestea au devenit mai frecvente datorită relației cu SIDA și cu tratamentul imunosupresiv îndelungat.

Un debut rar cu semne generale : astenie, pierdere ponderală, stare subfebrilă asociază o anemie moderată, neexplicată. La aceşti pacienţi urmărirea în timp, 3—6 luni, sau aplicarea imediată a unor investigaţii mai sensibile (biopsie de măduvă osoasă, tomodensitometrie RMN, investigaţii imunologice, scintigrafie) evidenţiază un LNH ganglionar sau extraganglionar în stadii subclinice.

CLASIFICAREA ANATOMOPATOLOGICĂ

Clasificarea anatomopatologică a limfoamelor nehodgkiene este o sarcină dificilă şi pentru anatomopatolog şi pentru clinician.

Diagnosticul de limfom nehodgkinian este susţinut numai prin examinarea unui ţesut ; biopsie ganglionară, biopsia din tractul gastro-intestinal, biopsie din ficat, măduvă osoasă, din plămân, din os sau din orice organ suspectat.

Limfoamele nehodgkiniene recunoscute ca o entitate anatomoclinică în 1942 au fost clasificate, pe parcursul anilor, după mai multe scheme. Schema cea mai veche, dar care este încă general acceptată, datorită uşurinţei cu care poate fi înţeleasă, este clasificarea lui Craver, Gall şi Malory. Aceasta împarte limfocitele nehodgkiniene în :

— limfom gigantofolicular
— limfosarcom
— reticulosarcom

În 1969 Rappaport, urmărind aspectul histologic la microscopul cu obiectiv mai mare a făcut împărţirea în :

— limfom nehodgkinian, nodular, folicular cu păstrarea de zone fără infiltrat cu celule maligne

— limfom nehodgkinian difuz, cu distrugerea arhitecturii şi infiltraţia cu celule anormale a întregului ganglion, sau a zonei tisulare biopsiate.

În continuare, Rappaport a clasificat limfoamele după aspectul morfologic în :

— limfom nehodgkinian cu limfocit bine diferenţiat
— limfom nehodgkinian cu limfocit puţin diferenţiat
— limfom nehodgkinian cu celulă histiocitară.

Prin descrierea tipului de limfom nehodgkinian histiocitar s-a sugerat că ar putea fi discutată şi proliferarea seriei monocitare, alături de proliferarea seriei limfocitare, ceea ce nu corespunde adevărului. Clasificarea lui Rappaport şi-a pierdut din importanţă.

Imunologia modernă a arătat clar că toate limfoamele nehodgkiniene au la originea lor proliferarea limfocitului. Astfel, în 1974 a apărut o nouă clasificare a lui Lukes, Collins şi Kiel. Pentru a oferi în egală măsură clinicianului, histopatologului şi imunologului o „schemă de lucru accesibilă", 6 grupe independnte de cercetători şi clinicieni s-au pus de acord asupra formulării unei scheme internaţionale de clasificare a limfoamelor nehodgkiniene „Schemă de lucru". Astfel, conform acestei scheme de lucru (tabelul 9.3), vom accepta că din celula limfoidă suşă precursoare se formează două linii celulare, B şi T, fiecare recunoscută prin antigene specifice, prin markeri proprii imunologici (vezi ontogenia populaţiei limfocitare B şi a populaţiei T).

Clasificarea histologică a limfoamelor nehodgkiniene

Clasificarea internațională (de orientare în prognostic și tratament)	*Clasificarea Rappaport*	*Originea celulei %*		*Anomalii cromozomiale*	*Potențialul de curabilitate prin chimioterapie*
		B	T		
LIMFOAME CU EVOLUȚIE BENIGNĂ					
A. Difuz cu celulă mică neclivată	Limfocitar difuz bine diferențiat	98	2	Trisomia 12 t (11, 14)	A. Nedovedit
B. Folicular cu celulă mică clivată	Limfocitar nodular puțin diferențiat	100		t (14, 19) t (14, 18) t (14, 18) Trisomia 8	B. Nedovedit
C. Folicular mixt cu celulă mică clivată și celulă mare	Modular mixt limfocito-histiocitar	100			C. Controversat—
LIMFOAME CU EVOLUȚIE CLINICĂ INTERMEDIARĂ					
D. Folicular cu celulă mare	Histiocitar nodular	100		Trisomia 7	D. Controversat
E. Difuz cu celulă mică clivată	Limfocitar difuz puțin diferențiat	80	20		E. Controversat
Difuz mixt cu celulă mică și celulă mare	Difuz mixt limfocito-histiocitar	90	10	Trisomia 3	F. Dovedit
G. Difuz cu celulă mare	Histiocitar difuz	80	20	Trisomia 7, 18 t (14, 18)	G. Dovedit
LIMFOAME CU EVOLUȚIE SEVERĂ					
H. Imunoblastic	Histiocitar difuz	80	20		H. Dovedit
I. Limfoblastic	Limfoblastic difuz	10	90		I. Dovedit
J. Burkitt cu celulă neclivată	Difuz nediferențiat	95	5	t (8; 14)	

În continuare criteriile pentru clasificarea limfoamelor vor fi reprezentate de : mărimea limfocitului, aspectul morfologic al nucleului și prezența sau absența unor modificări în citoplasmă. În seria limfatică B, limfocitul malign poate avea următoarele aspecte morfologice (vezi tabelul 9.3) :

— limfocit B de talie mică, cu aspect de limfocit bine diferențiat morfologic

— limfocit B mic, dar cu nucleu clivat

— limfocit B de talie mare, cu nucleul rotund, cu citoplasmă clară

— limfocit B de talie mare, cu nucleu rotund cu citoplasmă plasmocitoidă (imunoblast)

— limfocit B de talie mare cu nucleoli bine vizibili (limfoblast)

— limfocit mic, caracteristic limfomului Burkitt (cu anomalii cromozomiale caracteristice).

Linia limfocitară T, malignă, diferențiată din aceeași celulă unipotentă limfoidă va putea îmbrăca următoarele aspecte morfologice :

— limfocit T de talie mică cu nucleul rotund
— limfocit T de talie mică cu nucleul cerebriform
— limfocit T de talie mare cu nucleul rotund
— limfocit T de talie mare cu citoplasmă plasmacitoidă (imunoblast)
— limfocit T de talie mare cu nucleoli bine vizibili (limfoblast)
— limfocit T mic (tip Burkitt).

Limfoamele nehodgkiniene cu celulă B sau T pot prezenta o proliferare nodulară sau difuză. Din punctul de vedere al medicului clinician, ele pot avea o evoluție benignă, intermediară sau severă.

În „schema de lucru internațională" pentru limfoamele nehodgkiniene se încearcă să se îmbine toate aceste criterii : linia limfocitară definită prin criteriul imunologic ca fiin limfocit B sau T, aspectul morfologic al celulei maligne, proliferarea de tip nodular sau difuz, gradul de severitate al evoluției clinice (vezi figura 9.6).

Dacă urmărim schema, limfoamele cu evoluție benignă clinic au aspect histologic folicular și sunt predominant cu limfocit B. Totuși, pe primul loc al limfoamelor nehodgkiniene, benigne se situează limfomul difuz cu celulă mică, bine diferențiată. În continuare, în grupul de limfoame nehodgkiniene cu evoluție benignă, urmează limfomul folicular cu celulă mică clivată și limfomul tot folicular dar mixt cu celulă mică clivată și celulă mare.

Formele cu evoluție clinică intermediară cuprind limfomul folicular cu celulă mare (singura formă foliculară în acest stadiu clinic) ; linfomul difuz cu celulă mică clivată, limfomul difuz mixt cu celulă mică clivată și celulă mare, limfomul difuz numai cu celulă mare.

Formele cu evoluție severă clinică au aspectul de limfom difuz. După aspectul celulei vor fi limfoame cu celulă mare cu citoplasmă plasmocitoidă (imunoblastic) ; difuz cu limfocit mare cu nucleoli (limfoblastic) ; difuz cu celulă mică tip limfocit Burkitt.

Limfoamele nehodgkiniene cu limfocit T sunt mai rare. Ele pot fi, de asemenea, foliculare și difuze. Formele cu evoluție benignă sunt cele cu limfocit mic bine diferențiat, cu nucleu rotund sau cerebriform. Ele sunt extrem de rare. În stadiul de evoluție clinică intermediară sunt cuprinse limfoame difuze cu limfocit T mic, cu nucleu cerebriform ; limfoame difuze mixte cu limfocit mic și limfocit mare și limfoame difuze numai cu celula mare.

În formele cu evoluție severă, cu grad mare de malignitate limfoamele T sunt cele mai frecvente. Ele vor avea următoarele aspecte morfologice cu celulă mare imunoblastică, cu celulă mare limfoblastică și un procent mic cu celulă mică tip Burkitt.

Nu a fost inclusă în această „schemă internațională de lucru" limfomul pur histiocitar, care este o proliferare neoplazică a monocitului — macrofag (histiocit) cu un aspect particular de eritrofagocitoză.

Concluzie. Majoritatea limfoamelor maligne nehodgkiniene sunt cu limfocit B (60—70%), un procent mic cu limfocit T. În grupul de limfoame cu celulă T domină forma agresivă cu celulă mare tip limfoblastic.

În cursul prezentării clinico-histologice a limfoamelor nehodgkiniene vom întâlni 3 paradoxuri : (1) forma cu evoluție benignă începe cu un tip histologic difuz, cu celulă mică și nu cu o formă foliculară ; (2) formele cu

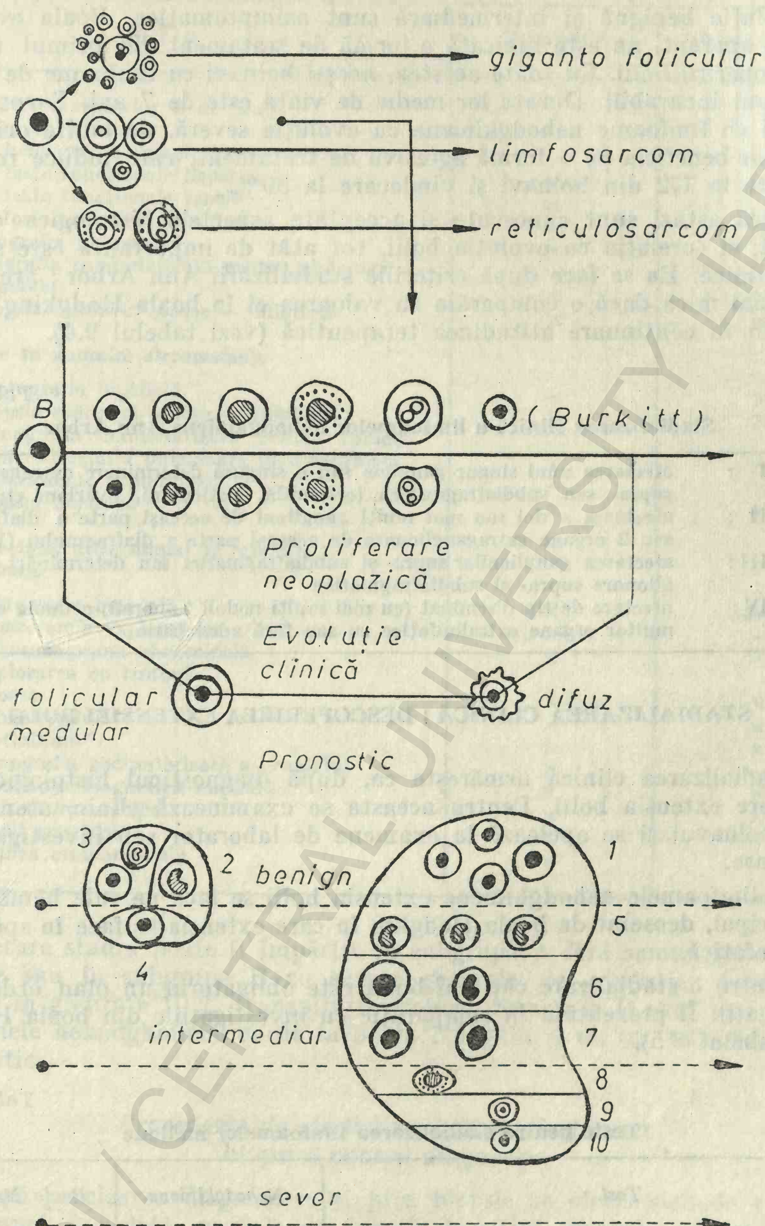


Fig. 9.6 — Modul de corelare a aspectului histopatologic cu evoluția clinică și prognosticul limfoamelor nehodgkiniene.

evoluție benignă și intermediară, în mod obișnuit, au multiple localizări, iar cele cu evoluție severă pot avea 1—2 localizări tumorale ; (3) formele cu evoluție benignă și intermediară sunt asimptomatice. Boala evoluează lent și, aparent, nu este indicată o formă de tratament din primul moment al descoperirii bolii. Cu toate acestea, acești bolnavi cu limfoame de tip benign sunt incurabili. Durata lor medie de viață este de 7 ani. Surprinzător, bolnavi cu limfoame nehodgkiniene cu evoluție severă, de multe ori localizată, pot beneficia pe o formă agresivă de tratament, care induce remisiuni complete la 1/2 din bolnavi și vindecare la 30%.

Dacă astăzi sunt cunoscute și acceptate aspectele histologice conform biopsiei, și corelația cu evoluția bolii, tot atât de importantă este stadializarea clinică. Ea se face după criteriile stadializării Ann Arbor ; are importanță mai mică dacă o comparăm cu valoarea ei în boala Hodgking dar ea va dicta în continuare atitudinea terapeutică (vezi tabelul 9.4).

Tabelul 9.4

Stadializarea clinică a limfoamelor nehodgkiniene Ann Arbor

Stadiul I :	afectarea unui singur ganglion sau o singură determinare extraganglionară supra- sau subdiafragmatică (cerebrală, testiculară, ovariană etc.).
Stadiul II :	afectarea a doi sau mai mulți ganglioni de aceeași parte a diafragmului, sau 2 organe extraganglionare de aceeași parte a diafragmului (II E)
Stadiul III :	afectarea ganglionilor supra- și subdiafragmatici sau determinări extraganglionare supra- și subdiafragmatice
Stadiul IV :	afectare de tip diseminat (cu mai mulți noduli tumorali) a unuia sau a mai multor organe extralimfatice cu sau fără adenopatie

STADIALIZAREA CLINICĂ ; DESCOPERIREA EXTENSIEI BOLII

Stadializarea clinică urmărește ca, după diagnosticul histologic, să se descopere extensia bolii. Pentru aceasta se examinează clinic, atent și repetat bolnavul și se apelează la examene de laborator sau investigații mai laborioase.

În limfoamele nehodgkiniene extensia bolii se face pe cale hematogenă, în principal, deosebit de boala Hodgkin în care extensia se face în special pe cale limfatică.

Pentru o stadializare cât mai bună este obligatoriu un plan ordonat de investigații. Îl prezentăm în comparație cu investigațiile din boala Hodgkin (vezi tabelul 9.5).

Tabelul 9.5

Teste pentru stadializarea limfoamelor maligne

Test	*Nehodgkiniene*	*Boala Hodgkin*
Esențiale		
1. Diagnostic histopatologic afirmat de hematopatolog	×	×
2. Examinarea atentă a tututor maselor ganglionare	×	×

Test	*Nehodgkiniene*	*Boala Hodgkin*
3. Căutarea semnelor B de boală	×	×
4. Date de laborator		
— hemogramă completă	×	×
— teste funcționale hepatice	×	×
— teste funcționale renale	×	×
— fosfataza alcalină serică	×	×
5. Radiografia pulmonară	×	×
6. Tomografia computerizată pentru abdomen și pelvis	×	×
7. Biopsia măduvei osoase — bilateral	×	—
Esențiale în anumite circumstanțe		
1. Limfografia bipedală	—	×
2. Biopsia măduvei osoase — bilateral	—	×
3. Tomografia computerizată pentru torace dacă radiografia pulmonară este anormală	×	×
4. Laparatomie exploratorie	—	×
5. Biopsia hepatică	×	×
Teste speciale, utile numai în anumite circumstanțe		
1. Limfografia bipedală	×	—
2. Laparotomia exploratorie	×	—
3. Ultrasonograma abdominală	×	—
4. Explorarea cu izotopi		
a) oase	×	×
b) ficat-splină	×	×
c) $Gallium^{57}$	×	×
5. Tomografia computerizată a craniului	×	—
6. Rezonanța magnetică nucleară	×	×
7. Markeri imunologici	×	×
8. Studii genetice	×	×
9. Analiza cromozomială	×	—

Fiecare stadiu poate fi împărțit în subgrupa A fără semne generale de evoluție sau în subgrupa B cu semne generale de evoluție : febră 38°C, perdere în greutate 10%, transpirații profuze. Semenele B sunt mai rare în limfoamele nehodgkiniene decât în boala Hodgkin și nu au valoare pentru prognostic.

Procedeele de stadializare după efectuarea biopsiei pentru diagnostic

După precizarea diagnosticului prin biopsie se efectuează de rutină o hemogramă completă, probele de funcție hepatică, probele pentru funcția renală, fosfataza alcalină serică, radioscopia mediastinului, plămânului și inimii. Examinarea radioscopică și radiografică a toracelui poate evidenția o adenopatie mediastinală hilară, o pleurezie, un infiltrat tumoral în parenchimul pulmonar. Obișnuit indicăm examinarea atentă a cavumului, a tractului gastro-intestinal, eventual apelăm la endoscopie digestivă. Pentru

limfoamele nehodgkiniene este esențială tomografia computerizată, subdiafragmatică. În contrast limfoangiografia este mai puțin utilă în diagnosticul limfoamelor nehodgkiniene în comparație cu valoarea ei în boala Hodgkin. Valoarea ei constă în posibilitatea de a descoperi ganglioni retroperitoneali, aparent normali ca dimensiune și care pot scăpa la examinare cu tomografia computerizată subdiafragmatică.

Biopsia de măduvă osoasă din creasta iliacă este obligatorie, întrucât este cunoscut că în limfoamele cu evoluție benignă, infiltrația cu celule neoplazice este prezentă în 60–80% din cazuri. Biopsia hepatică este și ea o investigație importantă.

Laparotomia este utilă numai pentru formele localizate ale limfoamelor nehodgkiniene aflate în stadiul I, eventual II, pentru anumite variante histologice. Ele reprezintă 20% cin totalul de cazuri și tratamentul lor de elecție este radioterapia. Prin urmare, procentul cel mai mare de pacienți (peste 80%) se încadrează în formele diseminate de boală, respectiv stadiile II, III, IV. Recunoașterea lor nu necesită laparotomie exploratorie, fiind suficiente biopsia ganglionară sau extraganglionară, de ficat și măduvă osoasă, care în plus au avantajul de a fi mai puțin riscante.

Alte metode importante în stadializarea limfoamelor nehodgkiniene sunt cele care utilizează radioizotopi. Investigația cu Gallium^{57} este foarte utilă în formele de limfom cu evoluție severă sau intermediară, sau în formele benigne convertite în forme maligne. Metodele cu Gallium^{57}, astăzi perfecționate, prin folosirea unor doze mari, cu efect de impregnare tisulară prelungită, descoperă infiltrația tumorală. Ele sunt indicate în urmărirea răspunsului la tratament (diferențierea fibrozei postiradiere de necroza din stadiul activ de boală).

Rezonanța magnetică poate fi utilă în standardizarea clinică a bolii. Studiile de imunologie și biologie moleculară : markeri imunologici pentru populația limfocitară B, antigenul CD 45, identificarea prin anticorpi monoclonali ai receptorului limfocitului T (TCR) pot avea importanță pentru prognosticul bolii.

Metodele de urmărire imunologică prin fenotipul celulei neoplazice sunt utile când în limfoamele nehodgkiniene se aplică o chimioterapie agresivă, urmată de aplazie și în continuare de autotransplantul de măduvă osoasă, în care trebuie să ştim care este procentul restant de celule neoplazice.

Schema de investigare și urmărire a evoluției limfoamelor maligne nehodgkiniene cuprinde și etapa de analiză a anomaliilor cromozomiale precum și metoda modernă a analizei ADN (*polymerase chain reaction* = PCR).

Tehnici care detectează formele reziduale de boală

Tehnica cu anticorpi monoclonali pentru antigenele de suprafață combinată cu tehnici moleculare care identifică imunoglobulinele secretate de limfocitele B sau genele pentru receptorul TCR — limfocit T pot detecta 1 celulă limfomatoasă care infiltrează 20 de celule normale.

Cu tehnica polimerazei care analizează ADN (PCR) se poate detecta o celulă tumorală la 100 000 celule normale. Tehnica aceasta atât de fidelă foloseşte celule din sângele periferic sau din măduva osoasă.

Enumerarea acestor tehnici o facem pentru a realiza ca astăzi putem detecta precoce boala, că se poate urmări atent tratamentul și, ceea ce este mai important, că putem să luăm o decizie terapeutică potrivită momentului : prelungim schema de tratament, o intensificăm ca doză sau o schimbăm.

EVOLUȚIA NATURALĂ A LIMFOAMELOR MALIGNE NEHODGKINIENE ÎN FUNCȚIE DE TIPUL HISTOLOGIC

Va fi prezentată pe baza modelului propus de schema internațională de lucru (vezi tabelul 9.3).

Evoluția benignă

A. *Limfomul difuz cu celulă mică* (limfocit bine diferențiat). Se observă la pacienții între 40 și 70 de ani cu limfadenopatie generalizată. În hemogramă numărul de leucocite este *normal* iar formula indică o limfocitoză moderată (60% cu numărul absolut de limfocite 4 000/mm^3 la diagnostic). Numărul normal de leucocite diferențiază acest tip de limfom de leucemia limfatică cronică, care poate fi suspectată la primul contact cu bolnavul. Măduva osoasă este infiltrată în proporție de 75–95%.

În 20% din cazuri sunt prezente paraproteine, iar hipogamaglobulinemia este frecventă. Pe parcursul evoluției sale limfomul se poate converti în leucemie limfatică cronică sau într-un limfom difuz cu celulă mare (sindromul Richter). Pacienții cu sindrom Richter prezintă, pe lângă modificările din hemogramă, mase tumorale abdominale, semne de tip B (febră, transpirații, scădere ponderală > 10%) și au durată de supraviețuire foarte scurtă.

B. *Limfomul folicular cu celulă mică clivată* (limfocit puțin diferențiat). Constituie tipul histologic cel mai frecvent (50% din numărul total de limfoame nehodgkiniene).

La examenul fizic pacienții prezintă limfadenopatie periferică generalizată nedureroasă : cervicală, axilară, inghinală, femurală, alături de prinderea tipică a inelului Waldeyer, a grupului popliteal și epitrohlear. Există o lungă perioadă asimptomatică în evoluția bolii, când bolnavii, deși constată mărirea ganglionilor, o consideră întâmplătoare.

O parte din pacienți prezintă la prima examinare clinică mase ganglionare mari, cu sau fără fenomene compresive pe organele vitale.

Dacă acești pacienți cu un limfom de tip nodular sunt urmăriți prin metode neinvazive, se poate demonstra caracterul diseminat al bolii cu afectarea splinei, ficatului și măduvei osoase (80–90% sunt în stadiul III sau IV).

La examenul măduvei osoase se descrie un aspect unic de infiltrație paratrabeculară.

Spre deosebire de limfomul difuz, determinările extraganglionare și semnele de tip B sunt rare în forma nodulară.

Evoluția bolii este foarte variabilă. Unii pacienți pot fi urmăriți pe o perioadă de 5 ani cu adenopatii care cresc și se reduc spontan fără a fi necesar un tratament. Alții, dimpotrivă, prezintă o evoluție rapidă și dise-

minată care impune tratament datorită măririi ganglionilor sau a altui organ. În aceste cazuri, tabloul clinic mai cuprinde : durere, obstrucția unui organ sau a căilor limfatice și foarte rar simptome neurologice.

Repetarea biopsiei în momentul generalizării bolii va indica la 60% dintre pacienți „conversia" într-o formă histologică agresivă, obișnuit cu celulă mare. Prognosticul va fi rezervat, deoarece răspunsul la tratament este nefavorabil.

Tardiv, în evoluția naturală a bolii, poate apărea faza leucemică cu celulă clivată sau cu limfocit mare.

Tratamentul nu influențează numărul de remisiuni și nici durata perioadei de supraviețuire. Puțini pacienți pot ajunge la remisiune completă (în stadiile neinvazive) cu un singur medicament sau cu asocieri de chimioterapice în doze agresive. Totuși, perioada de supraviețuire este lungă, pentru stadiile III și IV poate ating 7—9 ani.

C. *Limfomul folicular mixt cu celulă mică clivată și celulă mare.* Debutul poate fi ganglionar sau extraganglionar. Infiltrația măduvei osoase este mai puțin frecventă, dar masele mari abdominale sunt obișnuite.

Evoluția bolii este mai agresivă, doar 35% din pacienți pot supraviețui până la 2 ani.

Evoluție intermediară clinică

D. *Limfomul nehodgkinian folicular cu celulă mare.* A mai fost denumit și nodular histiocitar, datorită celulei mari, asemănătoare cu monocitul. Aspectul clinic este asemănător cu cel al unui limfom nehodgkinian difuz cu celulă mare.

Spre deosebire de celelalte variante foliculare, infiltrația măduvei și a ficatului este mai rară. Un număr mic de cazuri se pot vindeca. Reamintim că cele mai multe limfoame foliculare nu se vindecă prin tratament și se convertesc în limfom difuz cu celulă mare.

E. *Forma difuză cu celulă mică clivată, dar puțin diferențiată.* Aspectul este ca în cazul limfocitului folicular. Pacienții au o vârstă medie sau sunt bătrâni. În momentul prezentării la medic, majoritatea sunt în stadiul IV cu infiltrația splinei, ficatului și măduvei osoase. Măduva osoasă și ficatul sunt infiltrate în procent de 50%. În cursul evoluției bolii sunt afectate și alte organe parenchimatoase (plămânul). Mulți pacienți se prezintă pentru o splenomegalie gigantă și cu o infiltrație semnificativă a măduvei. Durata de viață este mai scurtă decât la cei cu formă foliculară, nodulară, iar tratamentul polichimioterapic nu schimbă prognosticul.

F. *Forma difuză cu celulă mică clivată și celulă mare.* Această tumoare este cel mai răspândit limfom difuz. Pacienții sunt obișnuit femei în vârstă, cu o determinare proeminent extranodală, în specil pe piele, tractul gastro-intestinal și ovar. Simptomele B sunt comune. Se aplică schemele de polichimioterapie, dar recăderile sunt frecvente.

G. *Forma difuză cu celulă mare (difuz histiocitar).* Pacienții se prezintă fie cu determinare ganglionară predominant cervicală și abdominală, fie extraganglionară (tractul gastro-intestinal, testicul, os, tiroidă, glande salivare, piele, sistem nervos central). În cursul evoluției bolii, rinichii, ficatul și plămânul pot fi afectați. Limfomul difuz cu celulă mare este foarte in-

vaziv, cu compresie pe căile aeriene şi vase, cu afectarea nervilor periferici şi leziuni distructive osoase. Iniţial, afectarea măduvei osoase este prezentă numai în procent de 10–20%, descoperirea ei este importantă pentru că există o strânsă corelaţie cu metastazarea în sistemul nervos central. De aceea examenul lichidului cefalorahidian este obligatoriu la pacienţii cu infiltrat al măduvei osoase. Mai târziu, în evoluţia bolii o parte din pacienţi demonstrează atât o infiltraţie extensivă a măduvei osoase cât şi prezenţa de limfocite mari, neoplazice, circulante. Multe din aspectele clinice reflectă diseminarea bolii şi sunt considerate ca fiind asociate cu imposibilitatea de a obţine o remisiune completă şi cu un prognostic sever. Aceste aspecte sunt : mărimea maselor tumorale, infiltraţia măduvei osoase, multiple determinări extranodale, creşterea marcată a LDH (lacticdehidrogenaza) şi prezenţa simptomelor B sistemice.

Limfoame nehodgkiniene cu evoluţie severă

H. *Limfoame cu celulă mare imunoblastice.* Această variantă a limfomului difuz demonstrează un aspect patologic aparte şi o evoluţie fulminantă. Această boală obişnuit se observă la adult, în jurul vârstei de 50 de ani, şi de foarte multe ori după o reacţie mediată imun sau o boală limfoproliferativă (boala celiacă, tiroidita Hashimoto, limfadenopatia angio-imunoblastică, sindromul Sjögren, febra mediteraneeană, boala aglutininelor la rece sau macroglobulinemia tip Waldenström). Pacienţii prezintă anemie, limfopenie, hipergamaglobulinemie difuză cu simptome B. Cei mai mulţi bolnavi, când sunt examinaţi pentru prima dată, sunt într-un stadiu avansat de boală.

Mulţi pacienţi prezintă determinări extraganglionare. Invazia măduvei osoase şi a sistemului nervos sunt elemente comune.

I. *Limfomul difuz limfoblastic.* Acest tip de limfom este foarte frecvent la copii şi mai rar la adult (reprezintă mai puţin de 5% din limfoamele nehodgkiniene ale adultului). Pacienţii sunt în mod frecvent bărbaţi tineri care prezintă limfadenopatie cervicală, supraclaviculară, axilară (50% din pacienţi) sau masă mediastinală (50%). La cei mai mulţi pacienţi, masa mediastinală este situată în mediastinul anterior, este mai mare de 10 cm şi este asociată cu exsudat pleural. Mult mai rar, pacienţii prezintă determinări de boală extraganglionară (piele, testicul sau afectarea osului). Mai mult de 90% din pacienţi sunt în stadiul III şi IV de boală şi jumătate au simptome de tip B. Deşi măduva osoasă este frecvent normală la primul examen complet al bolnavului, pe parcursul evoluţiei 60% din pacienţi dezvoltă infiltrat medular, şi în continuare, faza leucemică, care este greu de diferenţiat de leucemia acută limfoblastică cu celulă T. Pacienţii cu infiltrat al măduvei osoase prezintă şi o mare incidenţă a afectării sistemului nervos central. Înainte de terapia agresivă, această boală avea o evoluţie rapidă, fatală.

J. *Limfomul difuz cu celulă mică neclivată.* La copii, limfomul Burkitt are 2 modalităţi clinice majore de prezentare : forma endemică africană şi forma americană. Forma africană prezintă determinare la nivelul obrazului cu invazia ulterioară a măduvei osoase şi a meningelor. Forma americană are evoluţie predominant subdiafragmatică, cu ascită dar şi ea metastazează în măduva osoasă şi în sistemul nervos central.

Există astăzi scheme adecvate de tratament care pot remite spectaculos manifestările bolii.

La adult limfomul Burkitt este foarte rar, fiind prezent la pacienți până la vârsta de 35 de ani.

Forma particulară cu celulă mică, nediferențiată, neclivată, non-Burkitt se observă tot la vârste tinere (până la 35 de ani), este foarte agresiv, debutează în special extraganglionar și are aceeași tendință de a invada măduva osoasă și sistemul nervos central.

FORME PARTICULARE DE LIMFOAME NEHODGKINIENE

Limfoamele cutanate

Variantele majore sunt : *Mycosis fungoides* și sindromul Sézary, ambele fiind cu celule T.

Mycosis fungoides este cel mai obișnuit limfom primar cutanat, caracterizat prin proliferarea neoplazică a limfocitelor T *helper* mature (T4). Se manifestă inițial printr-o erupție eritematoasă, eczematiformă, care treptat va da naștere la plăci anulare, acoperite de cruste mimând psoriazisul. Tardiv, se produce infiltrarea ganglionară, hepatică, splenică și pulmonară. Din acest moment durata medie de supraviețuire este de 2 ani și jumătate.

Sindromul Sézary *(leucemia cutis universalis)* este varianta cu tablou leucemic, eritrodermică a limfomului tip *mycosis fungoides* asociată cu un prognostic sever. În sângele circulant sunt prezente limfocite T maligne cu nucleu cerebriform.

La aceste limfoame se încearcă, pe lângă tratamentul local, radio- și chimioterapie.

Limfomul cu celulă T al adultului

Această entitate a fost descrisă în Japonia, în marea Caraibelor, la negri și la populația hispanică din Statele Unite și este asociată cu virusul leucemiei T — umane (HTLV-1) care este un retrovirus. Pacienții se prezintă la medic pentru adenopatie, hepato-splenomegalie, infiltrație cutanată, hipercalcemie, leziuni litice osoase și un tablou leucemic în care predomină limfocitul CD 4. Evoluția bolii este fulminantă și este puțin influențată de chimioterapia combinată, agresivă.

Limfoamele asociate cu SIDA

Limfoamele sunt prezente la 5—10% din pacienții cu SIDA, majoritatea au evoluție severă, iar histopatologic se descriu tipul cu celulă mică neclivată și cel cu celulă mare imunoblastică.

Determinările extraganglionare sunt frecvente, localizările cele mai obișnuite fiind : sistemul nervos central, măduva osoasă și tractul gastrointestinal.

Debutul este zgomotos cu simptome severe de tip B.

Caracteristic pentru pacienții cu SIDA este limfomul primar al sistemului nervos central, a cărui frecvență este în continuă creștere.

Aceste limfoame au fost asociate atât cu anomalii cromozomiale de tipul translocațiilor (8 : 14) și (8 : 22) cât și cu virsul Epstein-Barr, deși o relație cauzală nu a fost evident demonstrată.

Cu toate încercările de tratament agresiv, prognosticul acestor tumori este nefavorabil.

Limfadenopatia angioimunoblastică

Este caracterizată prin proliferarea celulei T mare de tip imunoblastic, cu aglomerări intravasculare. Boala afectează persoanele în vârstă, are un debut acut cu limfadenopatie generalizată, hepato-splenomegalie și simptomele de tip B. Anomaliile imunologice sunt comune și ele includ plasmocitoza, hipergamaglobulinemia policlonală și testul Coombs pozitiv.

Limfomul angioimunoblastic descris inițial de Lukes și Collins a fost considerat o proliferare celulară situată la granița dintre benign și malign. Recent, studiile de citogenetică (rearanjarea genelor pentru lanțul β al TCR) sugerează originea clonală malignă a bolii, asemănășoare cu limfomul cu celula T al adultului. Reținem că un număr mic de cazuri pot fi cu limfocit B tip imunoblastic.

Limfomul histiocitar pur

Constituie o entitate total aparte, caracterizată prin hiperplazia monocitului care prezintă un aspect curios de eritrofagocitoză. Boala poate avea un debut brutal cu febră, pancitopenie și limfadenopatie generalizată.

PRINCIPII DE TRATAMENT

1. Încadrarea corectă a limfomului într-o variantă histologică cu evoluție benignă, intermediară sau severă și stadializarea clinică în funcție de extinderea bolii.

2. Stabilirea oportunității tratamentului specific antitumoral ; în caz afirmativ, alegerea formei adecvate de tratament ; radioterapie sau chimioterapie.

3. Pentru stadiile avansate se poate alege numai un tratament paliativ, simptomatic.

4. Când se optează pentru chimioterapie, schema de tratament trebuie individualizată. Se iau în considerație : terenul pacientului, reacțiile adverse la medicamente și posibilitatea unor complicații cardiace, pulmonare, renale independente de boala de bază.

Radioterapia are un rol limitat în tratamentul primar al limfoamelor nehodgkiniene. Este indicată de elecție la pacienții în stadiul I de boală, indiferent de tipul histologic și în stadiul II numai pentru formele cu evoluție benignă.

Principiile de iradiere sunt cele folosite în cazul bolii Hodgkin.

Pentru pacienții în stadiul I câmpurile de iradiere sunt dependente de tipul histologic. Dozele sunt mai mici de 3 000 cGy dar pentru formele cu

evoluție severă se indică 5 000 cGy. Se obține remisiune la 60—80% din pacienții aflați cu adevărat în stadiul I de boală.

În asociere cu chimioterapia, radioterapia poate fi folosită în scop paliativ pentru formele tumorale masive.

Folosirea locală a radioterapiei la pacienții care nu pot fi vindecați prin acest mijloc terapeutic trebuie bine evaluată, având în vedere că la acești bolnavi se încearcă o iradiere totală în schema de tratament „eroică" cu acoperire cu transplant de măduvă osoasă.

Chimioterapia este folosită pentru cei mai mulți pacienți din stadiul II, stadiul III și stadiul IV. Opțiunea pentru o formă de tratament sau alta este dictată de tipul histologic, conform schemei internaționale de evaluare a limfoamelor nehodgkiniene („schema de lucru").

LIMFOAMELE CU EVOLUȚIE BENIGNĂ

Sunt reprezentate de : limfomul difuz cu limfocit mic bine diferențiat, limfomul folicular cu limfocit mic clivat, limfomul folicular mixt. Potrivit opiniei tradiționale, aceste tumori nu ar trebui tratate atât timp cât evoluția lor este indolentă (exemplu : ganglionii cresc și se reduc spontan). Dacă s-ar aplica chimioterapia în aceste cazuri, nu s-ar obține o perioadă de supraviețuire mai mare comparativ cu bolnavii netratați.

Odată luată decizia de chimioterapie se poate recurge la un singur agent alkilant (exemplu : ciclofosfamidă sau clorambucil) sau la o asociere de citostatice (CVP sau CHOP). Scheme de tratament mai agresive ar putea induce remisiune completă într-un procent mai mare ; cu toate acestea, durata de supraviețuire nu este influențată.

Recent s-a încercat tratarea formelor cu evoluție benignă într-un mod mai complex care include doze agresive de citostatice și iradiere totală urmate de autotransplantul de măduvă osoasă. Studiile au arătat că este posibil să se obțină remisiuni complete la 80% din pacienți.

Eforturile terapeutice sunt completate prin introducerea în schema de tratament a limfoamelor cu evoluție benignă a interferonului α în dorința de a suprima clona de celulă rezistentă, obținându-se remisiune completă de lungă durată la 30% din pacienți.

Limfoamele cu evoluție indolentă își pot modifica brusc tabloul clinic : cresc rapid masele tumorale existente și apar noi determinări. În acest moment este indicată reevaluarea histolitică prin biopsie și schimbarea tratamentului chimioterapic, în cazul conversiei într-o formă histologică agresivă.

LIMFOAMELE CU EVOLUȚIE INTERMEDIARĂ

Limfomul folicular cu celulă mare, limfomul difuz cu celulă clivată, limfomul difuz cu celulă mică clivată și celulă mare, limfomul difuz cu celulă mare se încadrează în aceeași schemă de tratament cu citostatice. Tratamentul în limfomul difuz cu celulă mare are cel mai mare succes din toată chimioterapia modernă. Aceste tumori au fost inițial tratate cu un

singur agent, ulterior cu schema CVP. Această schemă de tratament induce remisiunea la cei mai mulți pacienți, dar prelungirea duratei de viață a fost observată în puține cazuri. Prima formă de chimioterapie urmată de succes a fost CHOP, în care s-au obținut remisiuni complete în 50% din cazuri și o prelungire a duratei de viață la mai mult de jumătate din pacienți.

În ultimii 15 ani schemele de chimioterapie s-au îmbunătățit, au fost introduse noi citostatice : bleomicina, methotrexat, procarbazină, nitrogen mustard, citozinarabinozid și etopozidul (BACOD, m-MACOD), (Pro MACE-HOOP), COP-BLAM, COMLA (Pro MACE-cyta BOM, MACOP-B). Pe lîngă complexitatea tratamentului, durata lui s-a prelungit la 12 luni. Cu aceste forme agresive de tratament s-au obținut remisiuni complete la 80% din pacienți. În paralel a crescut toxicitatea acestor citostatice (infecții, complicații cardiace, pulmonare). Pacienții care timp de 2 ani nu au semne de boală activă, au șansă excelentă de a fi vindecați. Menținerea unei forme de tratament de întreținere nu a prelungit supraviețuirea. Alegerea schemei de tratament pentru limfomul difuz cu celulă mare, în dorința obținerii unei remisiuni complete, sau a unei supraviețuiri cât mai lungi, este o opțiune liberă a medicului terapeut în funcție de experiența lui.

Formule modulare ale LN, atât cele mixte cât și cele cu limfocit mare, au fost tratate cu schema CHOP, cu un număr mare de remisiuni complete și o supraviețuire pentru perioade lungi de timp, fără semne de boală. Surprinzător, limfomul difuz cu celulă mică clivată, tratat cu schemele cele mai agresive, nu a putut fi vindecat. Remisiunile se obțin rapid în aceste cazuri, dar sunt de scurtă durată.

LIMFOAMELE NEHODGKINIENE CU EVOLUȚIE SEVERĂ

Tot acest grup are un prognostic foarte rezervat și necesită o terapie agresivă. Limfomul limfoblastic și limfomul cu celulă mică neclivată, nediferențiată, au fost tratate cu scheme mult mai agresive decât limfomul cu celulă mare. Remisiunile complete se pot obține rapid, dar posibilitatea de vindecare este mult mai mică decât în limfomul difuz cu celulă mare. Grupele cu prognostic bun au anumite elemente care sugerează acest aspect : măduva osoasă nu este infiltrată, iar valoarea lacticdehidrogenazei este mică. Dacă există dovada infiltrării SNC, tratamentul intratecal și radioterapia trebuie administrate.

LIMFOAMELE ASOCIATE CU SIDA

Aceste tumori sunt dintre cele mai agresive forme ale limfoamelor nehodgkiniene.

Cele mai multe se prezintă sub forma limfomului difuz cu celulă mare, cu evoluție intermediară. Un procent mic sunt limfoame B, cu grad sever de evoluție. Numărul acestor tumori este astăzi în creștere, și răspunsul lor la tratament ca și prognosticul sunt radical diferite dacă le comparăm cu limfoamele cu același aspect histologic, dar care nu au nici o legătură cu SIDA. Formele de tratament agresive induc remisiuni complete numai în 25% din cazuri, iar vindecarea în foarte puține cazuri, poate chiar deloc.

La acest grup de pacienţi se indică tratamentul chimioterapic, eroic, de salvare, completat cu transplantul de măduvă osoasă în cazul aplaziei medulare.

Chimioterapia de salvare

Este indicată în cazurile în care nu se poate obţine remisiune completă cu polichimioterapia obişnuită, sau durata de supravieţuire a pacientului este foarte scurtă. Se folosesc în doze mari ifosfamida, etopozida (VP-16) şi cisplatinul. Aproximativ 1/3 din pacienţi ajung la remisiuni complete şi altă 1/3 la remisiune parţială, ambele remisiuni sunt de scurtă durată şi supravieţuirea este mai mică de 2 ani.

Transplantul de măduvă osoasă

Transplantul cu măduvă heterologă sau autologă este indicat la grupul de pacienţi până la 50 de ani, la care s-a aplicat o chimioterapie agresivă, eventual combinată cu iradierea şi s-a ajuns la mielosupresie (hipoplazie medulară). Bolnavii cu limfoame nehodgkiniene, refractare terapeutic, pot benficia de transplantul de măduvă osoasă, în sensul creşterii cu 20% a perioadei de supravieţuire. La 40% din pacienţi, a căror boală încă mai răspunde la tratament, folosind transplantul de măduvă osoasă asociat cu o terapie agresivă, se obţine o remisiune lungă.

Cu tot succesul acestei metode, există un risc de 10% de deces în cursul tratamentplui, datorită infecţiilor bacteriene sau virale, a accidentelor hemoragice sau a unui stop cardiac. Pentru eficacitatea aplicării transplantului medular la pacienţii cu limfon nehodgkinian, pe lângă vârsta până la 50 de ani, trebuie ales momentul optim de transplant, sursa de măduvă osoasă şi eventual, în cazul măduvei osoase autologe, tratarea ei pentru a-i îmbunătăţi performanţa.

Modalităţi mai noi de tratament

De 10 ani s-a încercat tratamentul cu anticorpi monoclonali faţă de antigenele celulei tumorale. Rezultate încurajatoare s-au obţinut la început pe limfoamele B — foliculare, care îşi exprimă cel mai bine antigenul (idiotipul). Astăzi, anticorpii monoclonali sunt folosiţi cu factori solubili (citokine), care sunt potenţial toxici pentru celule tumorale. Citokinele includ interferonul, factorul de necroză tumorală interleukina-2 (IL-2). Sunt de asemenea testaţi factorii stimulatori de creştere ai coloniilor mieloide, eritroide, limfoide. Conceptual, aceşti factori de creştere, hormoni de creştere hematopoietici, sunt glicoproteine, limitează mielosupresia, permiţând doze mari de citostatice şi repetări la intervale scurte a curelor de chimioterapie.

Sunt folosiţi factori stimulatori de creştere pentru seria granulocitară (G-CSF) şi pentru monocite (GM-CSF). Indiferent de grupul de oncologi, eforturile se concentrează pentru cunoaşterea aberaţiilor moleculare din clonele maligne în scopul introducerii unui tratament cât mai specific.

Schemele de citostatice folosite în tratamentul limfoamelor maligne

Schema	*Doza*	*Ziua de tratament*														
CVP (repetată la 21 zile)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
C = ciclofosfamida	400 mg/m²/p.o.	×	×	×	×	×										
V = vincristin	1,4 mg/m²/i.v.	×														
P = prednison	100 mg/m²/p.o.	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
C-MOPP (repetată la fiecare 21 zile)																
C = ciclofosfamida	650 mg/m²/i.v.	×								×						
O = oncovin (vincristin)	1,4 mg/m²/i.v.	×								×						
P = procarbazina	100 mg/m²/p.o.	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
P = prednison	40 mg/m²/p.o.	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
CHOP (repetată la fiecare 21 zile)																
C = ciclofosfamida	750 mg/m²/i.v.	×														
H = adriamicina	50 mg/m²/i.v.	×														
(doxorubicina)		×														
O = oncovin (vincristin)	1,4 mg/m²/i.v.	×														
P = prednison	100 mg/m²/i.v.	×	×	×	×	×										

Tabelul 9.7 (A)

Scheme de tratament cu citostatice în limfoamele maligne nehodgkiniene cu evoluție severă

Regim	*Doză*	*Zile de tratament*
m. BACOD (repetat la fiecare 21 de zile)		
m = methotrexat (urmat de acid folic)	200 mg/m² i.v.	În ziua a 6-a și ziua a 15-a
B = bleomicin	4 mg/m² i.v.	1
A = adriamicin (doxorubicin)	45 mg/m² i.v.	1
C = ciclofosfamidă	600 mg/m² i.v.	1
O = oncovin (vincristin)	1,4 mg/m² i.v.	1
D = dexametazon	6 mg/m² p.o.	1—5
PRO MACE — Cyta BOM (repetat la fiecare 21 de zile)		
Pro = prednison	60 mg/m² p.o.	1—14 zile
M = methorexat	120 mg/m² i.v.	1
A = adriablastin	25 mg/m² i.v.	1
C = ciclofosfamidă	650 mg/m² i.v.	1
E = etoposide (VP-16)	120 mg/m² i.v.	1
Cyta = Cytosar (citarabina)	300 mg/m² i.v.	8
B = bleomicin	5 mg/m² i.v.	8
O = oncovin (vincristin)	1,4 mg/m² i.v.	8
0 = methotrexat (cu acid folic sau leucovorin)	120 mg/m² i.v.	8

Tabelul 9.7. (B)

Scheme de tratament cu citostatice în limfoamele maligne nehodgkiniene cu evoluție severă

Regim	*Doză*	*Zile de tratament*
MACOP-B (o schemă la 12 săptămâni)		
M = methotrexat (urmat de acid folic sau leucovorin)	400 mg/m² i.v.	6, 36, 64
A = adriamicin (doxorubicin)	50 mg/m² i.v.	1, 15, 29, 43, 57, 71
C = ciclofosfamidă	350 mg/m² i.v.	1, 15, 29, 43, 57, 71
O = oncovin (vincristin)	1,5 mg/m² i.v. maximum 2 mg/m² i.v.	8, 22, 36, 50, 64, 78
P = prednison	75 mg/m² p.o.	1—84
B = bleomicin (bleoxan)	10 mg/m² i.v.	22—50

Boala Hodgkin

Definiție : Boala Hodgkin este o proliferare malignă, clonală, a celulelor din sistemul imun.

Epidemiologie : Uneori, boala Hodgkin poate avea o incidență crescută în colectivități școlare, familiale sau în anumite zone geografice.

Etiologie : Cauza bolii Hodgkin rămâne, încă, necunoscută. Se poate afirma că există o susceptibilitate genetică, că ar exista o relație între aceasta și anumite antigene HLA (HLA B_8).

În aproximativ jumătate din cazuri, astăzi se descrie un cariotip cromozomial anormal, dar nici una dintre anomaliile acestea nu sunt suficient de frecvente pentru a fi patognomonice. Există un defect imunologic atât la pacienții tratați, cât și la cei netratați.

Se afirmă că este posibil să fie indus de un retrovirus, dar această afirmație nu este susținută de numeroasele cercetări făcute până în prezent. Virusul Epstein-Barr este prezent în procent de 20—80 la bolnavii cu boala Hodgkin.

Boala Hodgkin ar mai putea recunoaște ca factori etiologici o expunere la un factor profesional, cum ar fi praful de lemn de tâmplărie, sau chiar unele substanțe chimice.

PATOLOGIE

Diagnosticul de boală Hodgkin se bazează pe recunoașterea pe preparatele histologice a *celulei Reed-Sternberg*, sau a unor celule asemănătoare cu aceasta.

Celula *Reed-Sternberg* este o celulă de talie mare, aproximativ 15—25 μ, cu nucleul bi- sau trilobat, cu nucleoli foarte bine vizibili, numiți și „ochi de

bufniță". Pe preparatele histologice se mai descriu, în jurul acestei celule caracteristice pentru boala Hodgkin și celule normale reactive : limfocite, plasmocite, fibroblaști, eozinofile.

Celula mare asemănătoare cu celula Reed-Sternberg poate fi descrisă și în alte condiții : limfom malign cu celulă mare, mononucleoza infecțioasă, infecția cu virusul citomegalic.

Celula de origine

Originea celulei neoplazice Reed-Sternberg este controversată (vezi fig. 9.7). În toate subtipurile histologice, celula Reed-Sternberg exprimă antigene pe care le găsim în limfocitele în repaus cât și în cele activate. Acestea includ : CD25, CD30, HLA-DR, CD71 (receptor pentru transferină).

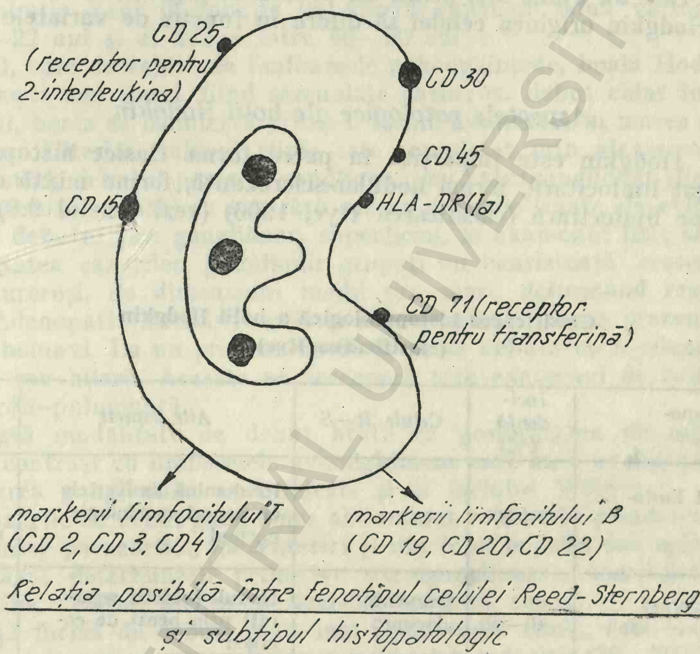


Fig. 9.7 — Datele actuale referitoare la fenotipul celulei Reed-Sternberg.

Fenotipul celulei Reed-Sternberg cuprinde şi CD15 (marker pentru seria granulocitară) sau CD45 (antigen comun în seria leucocitară).

Cele mai caracteristice antigene sunt : CD15 şi CD30. Fenotipul celulei Reed-Sternberg variază cu subtipul histopatologic. Astfel, în forma bogat limfocitară este prezent CD45 şi această formă are sigur la origine limfocitul B. Celelalte subtipuri mixte celulare, scleronodulare, sărac limfocitare, nu au CD45, dar toate au CD15. Alături de exprimarea acestor antigene caracteristice în unele subtipuri histologice, celula Reed-Sternherg ar putea avea markeri pentru limfocitul T : CD2, CD3, CD4 sau markeri pentru limfocitul B „pan-antigene" ale populaţiei B : CD19, CD20, CD22.

Astfel, celula Reed-Sternberg ar putea avea la origine limfocitul T sau limfocitul B şi, în cazuri rare, celula de tip monocit. Originea monocitară este susţinută de prezenţa imunoglobulinelor în citoplasma unor celule Reed-Sternberg, care au ajuns aici printr-un proces de fagocitoză. Este posibil ca în boala Hodgkin originea celulei să difere în funcţie de variatele subtipuri de boală.

Aspectele patologice ale bolii Hodgkin

Boala Hodgkin este împărţită în patru forme clasice histopatologice : forma bogat limfocitară, forma nodular-sclerozantă, forma mixtă celulară şi forma sărac limfocitară (clasificarea Rye, 1966) (vezi tabelul 9.8).

Tabelul 9.8

Clasificarea histopatologică a bolii Hodgkin (clasificarea Rye)

Tipul histopatologic	*Incidenţă (%)*	*Celule R—S*	*Alte aspecte*	*Prognostic*
Forma bogat limfocitară	2—10	rare	Predomină limfocitele cu aspect morfologic normal	excelent
Forma cu scleroză nodulară	40—80	frecvente „lacune"	Noduli limfoizi separaţi prin benzi de colagen	foarte bun
Forma cu celularitate mixtă	20—40	numeroase	Infiltrat cu limfocite, eozinofile, plasmocite	bun
Forma sărac limfocitară	2—15	numeroase, uneori bizare	Foarte puţine limfocite, rare eozinofile, plasmocite ; fibroză	sever

Forma nodulară-sclerozantă este cea mai frecventă. Aceasta, împreună cu forma mixtă celulară, reprezintă 80% din cazurile de boală Hodgkin.

Forma mixtă celulară este tipul histopatologic predominant la pacienţii cu sindromul de imunodeficienţă la care apare boala Hodgkin.

Forma sărac limfocitară este cea mai rară și este posibil ca o proporție mare din acești pacienți să aibe, de fapt, o formă de limfom malign cu celulă mare.

Rolul principal al anatomopatologului este de a distinge boala Hodgkin de alte proliferări maligne.

Biopsiile trebuie realizate din ganglioni sau din orice țesut care poate fi afectat de boală și abordat pentru biopsie Numărul de secțiuni dintr-un țesut trebuie să fie cât mai mare, pentru a recunoaște celula Reed-Sternberg (R-S)

ASPECTE CLINICE ALE BOLII HODGKIN ȘI DATELE DE LABORATOR

Distribuția bolii în funcție de vârstă cunoaște două vârfuri : primul între 15—22 ani și al doilea între 40—50 ani

Astfel, spre deosebire de l'mfoamele nehodgkiniene, boala Hodgkin afectează bolnavi mai tineri, fiind semnalate cazuri cu debut chiar în copilărie.

Inițial, boala se manifestă printr-o formă localizată, în marea majoritate a cazurilor. Ulterior, tabloul clinic este completat prin afectarea unor noi organe. Astfel, debutul poate fi ganglionar sau extraganglionar (ficat, splină, stomac, măduvă osoasă) cu sau fără semne generale legate de evoluția bolii.

Când debutul este ganglionar, superficial, la examenul fizic se constată, în majoritatea cazurilor, ganglionii grupați cu consistență crescută, chiar duri, nedureroși, de dimensiuni medii sau mari, deformând regiunea respectivă. Adenopatia laterocervicală și supraclaviculară este prezentă la 60—70% din bolnavi. La un procent de 30% poate debuta cu o adenopatie mediastinală sau hilară. Aceasta se descoperă prin examenul de rutină, radiografia cardio-pulmonară.

Această modalitate de debut arată că posibilitatea de evoluție este axială în contrast cu limfoamele nehodgkiniene care au o evoluție centrifugă, cu prinderea ganglionilor epitrohleari și ai inelului Waldeyer.

În cazurile cu debut ganglionar abdominal, se citează prinderea primitivă a ganglionilor paraaortici, mezenterici și din hilul hepatic sau splenic.

În cazul determinării primitive extraganglionare, localizările posibile sunt : splina, ficatul, pleura, pericardul, măduva osoasă.

O altă formă de debut, mult mai zgomotoasă clinic, este aceea în care există semnele majore de evoluție a bolii : febră înaltă (38—39°C), pierdere ponderală, transpirații profuze. Procentul acestor bolnavi este de 25—40. Febra este ondulantă (Pel-Ebstein), poate dura câteva săptămâni, fiind urmată de perioade de afebrilitate. Febra și transpirațiile sunt semne de debut, mai frecvente la pacienții vârstnici sau la cei cu boala avansată, în stadiul III sau IV.

Un procent de 10 din bolnavi pot prezenta la debut prurit, iar 2—5% dintre bolnavi prezintă „semnul durerii ganglionare precoce" la ingestia de alcool.

Alte forme rare de debut în boala Hodgkin sunt : tusea în chinte repetate, durere toracică, dispnee, osteoartropatia hipertrofică, dureri osoase rezistente la antialgice, leziuni neurologice severe de tipul compresiunii medulare, sindrom de venă cavă superioară.

Formele foarte rare de debut sunt citate în special în boala Hodgkin cu debut extraganglionar : cefalee, tulburări de vedere — la bolnavii cu determinare primitivă intracraniană — sau tulburări de tranzit, perforaţii, subocluzii intestinale — la cei cu determinare primitivă la nivelul tractului gastro-intestinal.

Date de laborator

Hemograma, viteza de sedimentare a hematiilor, probele renale sunt examene de rutină efectuate şi în cazul bolnavilor cu boala Hodgkin.

Se descrie prezenţa unei anemii moderate, normocrome cu sideremie scăzută şi cu capacitate crescută de legare a siderofilinei. Numărul de leucocite este uşor crescut cu deviere la stânga, cu o moderată reacţie leucemoidă, care dispare după tratament. O eozinofilie moderată apare mai ales la pacienţii cu prurit. Este posibilă creşterea numărului de monocite. Un număr scăzut de limfocite, limfopenie absolută (mai puţin de 1 000 limfocite/mm³), este prezent la bolnavii cu formă avansată de boală. Trombocitoza este moderată.

Viteza de sedimentare a hematiilor, la majoritatea pacienţilor, este crescută şi poate fi considerată cel mai bun test de urmărire în timp a evoluţiei bolii. Trebuie menţionat că, uneori, viteza de sedimentare poate reveni la normal, chiar atunci când boala nu a fost complet vindecată şi există zone active ganglionare şi extraganglionare. Alte anomalii de laborator sunt : creşterea fracţiei $\alpha 2$ a globulinelor (din electroforeza proteinelor), nivelului seric al cuprului, calciului, acidului lactic, lactic-dehidrogenazei, fosfataze, alcaline serice, a lizozimului (enzimă prezentă în monocite), a gamaglobulinelor, a proteinei C reactive.

Anomalii imunologice

În boala Hodgkin se descriu anomalii imunologice, insuficient explicate la data actuală. Astfel, este cunoscută deficienţa imunităţii mediate celular caracterizată prin testul cutanat la tuberculină negativ. Este descrisă o inversiune a raportului T_4/T_8 ; astfel, energia ar fi explicată de creşterea numărului de celule supresoare şi scăderea numărului de celule *helper*.

Pe lângă anergie şi alte teste ale funcţiei celulelor T sunt modificate : de exemplu, răspunsul la mitogeni (fitohemaglutinina).

Imunitatea umorală cu producţia de anticorpi la antigene solubile este normală chiar la pacienţii netrataţi (exemplul clasic : răspunsul la antigenele din pneumococ cu formarea de anticorpi). Răsunetul clinic al acestor defecte imune este limitat ; bolnavii pot avea o incidenţă crescută a zonei zoster. Foarte rar se citează cazuri de anemie hemolitică autoimună cu test Coombs pozitiv.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL LA DEBUTUL BOLII

Trebuie să excludem alte boli neoplazice : limfoamele nehodgkiniene, cancerul nazo-faringian, cancerul tiroidian.

Deşi în ganglionii supraclaviculari drenează atât căile limfatice din torace cât şi cele din abdomen, ganglionii din fosa supraclaviculară stângă

sunt mai frecvent asociați cu afecțiuni abdominale, iar ganglionii din fosa supraclaviculară dreaptă cu afecțiuni intratoracice.

Adenopatia axilară trebuie diferențiată de limfoamele nehodgkiniene și de metastazele cancerului mamar.

În cazul adenopatiei mediastinale trebuie excluse procesele infecțioase (de exemplu : cele bacilare), sarcoidoză și tumorile mediastinale.

La pacienții în vârstă, adenopatia mediastinală va fi diferențiată de tumori pulmonare, în mod deosebit de carcinomul epidermoid și carcinomul pulmonar cu celulă mică.

Tot în diagnosticul diferențial al evoluției mediastinale trebuie să intre și mediastinita reactivă și adenopatia hilară din histoplasmoză.

În debutul ganglionar, subdiafragmatic, când adenopatia este asociată cu hepatomegalia și splenomegalia, diagnosticul diferențial se face în primul rând cu limfomul nehodgkinian și alte neoplazii, spre exemplu, cancerul gastric cu multiple metastaze.

Forma rară de debut la nivelul seroaselor : pleură, pericard obișnuit asociată cu semne generale de boală, este diferențiată dificil de alte boli : infecțioase, neoplazii primitive sau boli de colagen.

CĂILE DE EXTENSIE

Căile de extensie cele mai frecvente în boala Hodgkin sunt canalele limfatice (invazie ganglionară prin contiguitate din aproape în aproape) sau mai rar, se poate produce extensia prin canalul toracic retrograd de la ganglionii supraclaviculari la cei paraaortici. Căile limfatice pot să fie căi de extindere a bolii de la ganglionii retroperitoneali la piele.

Altă cale de extindere este cea hematogenă : afectarea pe cale hematogenă a splinei și ficatului de la ganglionii paraaortici. Aceeași cale hematogenă poate avea și o direcție inversă, de la o determinare primară splenică la ganglionii paraaortici.

Parenchimul pulmonar pare să fie afectat ca o consecință a unei invazii directe din ganglionii hilari sau mediastinali. Calea hematogenă poate însămânța măduva osoasă sau ficatul cu punctul de plecare — ganglionii și splină. Există posibilitatea controversată ca modul de extensie a bolii să depindă de tipul histopatologic.

STADIALIZAREA CLINICĂ A BOLII

Pentru o perioadă de 20 de ani, clasificarea clinică de la Ann Arbor a fost folosită pentru stabilirea atitudinii terapeutice. Prin această clasificare se încearcă „distingerea“ pacienților la care indicația terapeutică cea mai bună este iradierea cu megavoltaje (pe o suprafață cât mai întinsă), de grupul de pacienți care necesită o chimioterapie sistemică.

Acest sistem de stadializare este în esență anatomic, deoarece se iau în considerare determinările bolii în raport cu diafragmul.

Astăzi sistemul clasic a fost revizuit. Prin folosirea noilor metode de investigare a pacientului (tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară) se poate aprecia chiar mărimea tumorii. Astfel, se poate determina mărimea masei ganglionare mediastinale care, dacă depășește cu 1/3 diametrul toracic, este un semn de prognostic sever. Se pot recunoaște mase tumorale unice, cu un diametru mai mare de 10 cm.

Noua stadializare clinică COT SWOLDS este prezentată în tabelul 9.9.

Tabelul 9.9

Stadializarea bolii Hodgkin
(Conferința de la Cot Swolds, 1989)

Clasificare	*Descriere*
Stadiul I	Afectarea unui singur ganglion sau a unei singure structuri limfoide
Stadiul II	Afectarea a doi sau mai mulți ganglioni de aceeași parte a diafragmului (mediastinul este considerat o singură localizare, ganglionii hilari sunt considerați bilateral, două localizări). Numărul de localizări anatomice admise pot fi indicate printr-o subscripție numerică de tipul (II_3)
Stadiul III	Afectarea ganglionilor sau a structurilor limfoide de ambele părți ale diafragmului
III_1	Cu sau fără afectare splenică, hilară, celiacă sau a ganglionilor portali
III_2	Cu afectarea ganglionilor paraaortici, iliaci, mezenterici
Stadiul IV	Afectarea ganglionilor sau a structurilor limfoide de ambele părți ale diafragmului cu determinare obligatorie și extraganglionară (măduvă osoasă, ficat, multiple metastaze pulmonare) Afectarea unuia sau a două organe care nu sunt limfoide: ficat, măduvă osoasă, pleură, pericard

Subdivizarea stadiului III în stadiile III_1 și III_2 nu este foarte importantă, pentru că ambele subtipuri au un prognostic similar, dacă tratamentul include chimioterapia.

Prezența semnelor de suferință sistemică, a semnelor generale de boală sunt desemnate prin litera B și absența lor, prin litera A.

Deci : A — absența semnelor generale de boală
B — febră 38°C, transpirații profuze nocturne, pierdere ponderală mai mult de 10% din greutatea corporală în ultimele 6 luni.

De asemenea, în stadializarea clinică a bolii Hodgkin se mai folosește litera E, prin care se desemnează localizarea extraganglionară a bolii, prin contiguitate sau într-o poziție proximală față de ganglionul afectat și biopsiat.

Trebuie menționat că afectarea măduvei osoase poate fi primitivă — boala Hodgkin cu debut la nivelul măduvei osoase — și în acest caz se folosește litera E. Altfel, în stadiul IV de evoluție a bolii este obligatorie metastaza medulară.

Diagnosticul bolii Hodgkin cuprinde : etapa de diagnostic clinic, diagnosticul histopatologic și etapa de stadializare a bolii.

Diagnosticul de boală Hodgkin este susținut *numai* de examenul histopatologic. Acesta necesită uneori multiple secțiuni din organul afectat, cel mai des ganglionul. În multe cazuri este necesar ca secțiunile histologice să fie făcute din tot ganglionul excizat, explicația fiind dată de faptul că celula Reed-Sternberg, în majoritatea cazurilor este foarte rară pe secțiuni. Nu are valoare diagnosticul de boală Hodgkin pus numai pe examinarea puncției ganglionare.

Dacă diagnosticul este incert este necesară repetarea puncției și biopsiei ganglionare. Există, însă, numeroase erori în diagnosticul histopatologic și clinic al bolii Hodgkin.

A) **Erori posibile în diagnosticul histopatologic al bolii Hodgkin :**

— sunt prezente la examenul histopatologic celule mononucleare asemănătoare cu celulele Reed-Sternberg (este greu de delimitat, în acest caz, fără alte aspecte caracteristice, boala Hodgkin de limfomul nehodgkinian cu celulă mare sau de carcinomul anaplastic) ;

— celulele Reed-Sternberg și fibroza sunt prezente fără alte aspecte (în acest caz, se confundă boala cu limfomul cu celulă mare și cu punți de fibroză) ;

— secțiunile nu sunt bine executate și nu permit o examinare și o interpretare corectă (fixarea țesutului nu a fost bună, secțiunile sunt groase).

B) **Situații în care diagnosticul clinic de boală Hodgkin este dificil de afirmat :**

— localizări rare ale bolii (tiroidă, os, tract gastro-intestinal, amigdale, piele) ;

— model rar de extindere a bolii fără respectarea contiguității (prezent doar în 10—15% din cazurile de boală Hodgkin) ;

— debut subdiafragmatic (posibil doar în 15% din cazuri) ;

— pacienții vârstnici (la aceștia fiind mai frecvente limfoamele nehodgkiniene).

Stadializarea bolii Hodgkin. Este foarte importantă pentru schema de tratament, pentru prognosticul bolii. Această evaluare pre-tratament cuprinde o anamneză atentă și repetată, un examen fizic minuțios, cu atenție pentru toate ariile ganglionare și pentru abdomen și reținerea din anamneză a semnelor B de evoluție a bolii.

Examinări radiologice: radioscopia, radiografia toracică convențională : se poate descrie prezența adenopatiei mediastinale și hilare — mai rar cu aspect policiclic.

Dacă această afectare este prezentă, atunci este indicată *tomografia computerizată mediastinală.*

Examinarea cu *echograful* a regiunii subdiafragmatice aduce puține date : descoperă doar hepatosplenomegalia și eventualele mase ganglionare paraaortice mari.

Limfografia bipedală rămâne valoroasă în descoperirea ganglionilor paraaortici și iliaci.

Explorări hematologice: hemograma completă cu formula leucocitară, determinarea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), puncţie şi biopsie de măduvă osoasă efectuată în creasta iliacă.

Explorări biochimice: teste pentru funcţia hepatică, electroforeza, lacticdehidrogenaza serică, calcemia, calciuria.

Procedee de investigaţii când până la această etapă diagnosticul de boală Hodgkin *nu este sigur:*

— laparotomia
— ultrasonografia
— rezonanţa magnetică nucleară
— scintigrama cu ^{57}Ga
— scintigrama cu ^{99}Tc
— scintigrama ficat-splină

Tomografia computerizată este importantă pentru stadializarea bolii Hodgkin, aceasta aducând date în plus pentru a aprecia masa tumorală sau a evidenţia mase tumorale ce nu pot fi decelate la un examen obişnuit (de exemplu — adenopatia retroperitoneală).

Limfografia bipedală este mult mai sensibilă, fiind pozitivă în 85—95% din cazuri, în comparaţie cu tomografia computerizată, care este pozitivă doar în 40—65% din cazuri.

Limfografia bipedală poate descoperi boala chiar atunci când ganglionii sunt de mărime normală, dar aceştia au modificări de arhitectură (aspect „spumos" cu defecte de umplere).

În contrast, tomografia computerizată poate vizualiza ganglionii celiaci, splenici, portali sau mezenterici, care rar sau niciodată, nu sunt vizualizaţi la limfoangiografie.

Scintigrama cu ^{57}Ga este cuprinsă în grupul de explorări paraclinice, dar este foarte utilă în recunoaşterea determinărilor de boală la nivelul mediastinului, după tratament.

Laparotomia exploratorie este mai puţin importantă astăzi decât în urmă cu 10 ani şi ea este discutată doar la pacienţii care au indicaţie de radioterapie (stadiul I) şi la care există suspiciunea unor mase ganglionare intraabdominale, care ar putea modifica decizia de tratament.

Dacă urmăm această schemă, după etapa de anamneză, examen fizic, examen radiologic obişnuit, aproximativ 90% din pacienţi pot fi încadraţi în stadiul I sau II de boală. După efectuarea limfoangiografiei, 1/3 din aceşti pacienţi pot fi încadraţi într-un stadiu mai avansat de boală.

Dacă la aceşti pacienţi suspectăm determinarea de boală la nivelul splinei, laparotomia cu splenectomie rămâne cea mai importantă investigaţie; celelalte metode de explorare pot oferi, în măsură egală, rezultate pozitive sau negative.

Ficatul este afectat odată cu splina, iar prezenţa mai multor noduli splenici, a ganglionilor abdominali, aspectelor histologice de tip sărac limfocitar sau mixt-celular, cresc posibilitatea de afectare hepatică. Aproximativ 1/3 din pacienţii cu boala Hodgkin, care au fost încadraţi într-un stadiu timpuriu de boală după examenul clinic, după laparotomie au fost reevaluaţi şi încadraţi ca fiind în stadii avansate de boală.

După parcurgerea completă a schemei cu metodele sale de stadializare, 60% dintre pacienţi vor fi încadraţi într-un stadiu avansat de boală (III şi IV).

Pentru a sintetiza etapele clinice și paraclinice utile în diagnostic prezentăm tabelul 9.10.

Tabelul 9.10

Recomandări pentru stadializarea bolii Hodgkin

- Anamneză și examen clinic complet
  - identificarea simptomelor B
- Explorări radiologice
  - radiografia toracică
  - tomografie computerizată pentru torace
  - tomografie computerizată pentru abdomen și pelvis
  - limfografie bipedală
- Explorări hematologice
  - hemograma completă, formula leucocitară
  - viteza de sedimentare a hematiilor
  - puncția măduvei osoase; biopsie de măduvă osoasă
- Explorări biochimice
  - teste pentru funcția ficatului
  - electroforeza proteinelor plasmatice
  - lactic-dehidrogenaza, calcemia, cupremia
- Indicații de explorări în circumstanțe speciale
  - laparotomia
  - ultrasonografia
  - rezonanța magnetică nucleară
  - scintigrafia cu ^{67}Ga
  - scintigrafia cu ^{99}Tc
  - hepato-splenoscintigrama

EVOLUȚIA NATURALĂ A BOLII ÎN CONCORDANȚĂ CU SUBTIPUL HISTOPATOLOGIC

a) Forma bogat limfocitară este prezentă, mai ales la persoanele tinere de sex masculin, fără semne B și masă mediastinală, cu boală strict localizată.

b) Forma cu scleroză nodulară este întâlnită mai frecvent la adolescenții și adulții tineri cu boală localizată, în special la femeile tinere cu mase mediastinale mari.

c) Forma sărac limfocitară este mai frecventă la persoanele vârstnice și se asociază cu semne B de boală, fiind diseminată chiar de la debut.

d) Forma cu celularitate mixtă este întâlnită la toate grupele de vârstă cu o ușoară preponderență la bărbați. Există totuși o tendință de deplasare a incidenței spre vârsta de 30—40 ani și aproximativ 1/2 din pacienți au o formă avansată de boală.

În lipsa tratamentului, bolnavii cu forme a) și b) au o evoluție benignă, asociată cu o perioadă mai mare de supraviețuire decât celelalte forme. Aceștia sunt mai susceptibili a fi vindecați cu radioterapie. Totuși, toți pacienții tratați cu polichiomioterapie au o durată mai mare de viață, indiferent de subtipul histologic. Cei mai importanți indicatori ai prognosticului sever în BH sunt determinările multiple și aspectul tumoral masiv asociat frecvent cu rezistență la tratament. Masele mediastinale mari ce ocupă mai mult de 1/3 din diametrul toracic, răspund insuficient numai la radioterapie sau chimioterapie, dar evoluția este mai bună după tratamentul combinat.

TRATAMENT

Tratamentul bolii Hodgkin aplicat după o corectă încadrare în stadiul clinic de evoluție și după tipul histologic poate induce remisiuni de lungă durată la 75% din pacienți.

Principalele forme de tratament sunt radioterapia, polichimioterapia sau asocierea lor.

Tratamentul în stadiul timpuriu de boală

Stadiile I și II de boală, adevăratele stadii timpurii, sunt în general tratate cu radioterapie. La 75% din pacienți se obține o remisiune de lungă durată.

Bolnavii la care boala evoluează supradiafragmatic și sunt în stadiile IA și IIA pot avea o perioadă de remisiune de 14 ani într-un procent de 82—83. Pentru a obține aceste rezultate favorabile trebuie aplicată o tehnică riguroasă de iradiere. Aceasta include : tratamentul de stimulare preiradiere, folosirea megalovoltajelor, a câmpurilor largi de iradiere (în manta, paraaortic) cu protejarea inimii și plămânului precum și administrarea de doze tumoricide. Folosirea în scop profilactic a iradierii subdiafragmatice la toți pacienții cu localizare supradiafragmatică este un subiect controversat.

Cele mai multe recăderi după iradiere se observă în decurs de 2 ani, la nivelul ganglionilor care nu au fost în prealabil iradiați.

Un procent mai mic de 10% din pacienții în stadiul timpuriu de boală au numai determinare subdiafragmatică. Tratamentul lor depinde de aspectul histopatologic și de numărul localizărilor. Dacă boala afectează regiunea inghino-femurală, iar aspectul histopatologic este bogat limfocitar, se poate indica radioterapia de tip Y inversat.

Dacă sunt afectați ganglionii paraaortici și iliaci, probabilitatea infiltrării splinei este mare, de aceea, pentru o corectă stadializare, este necesară laparotomia.

În caz de determinare splenică se indică radioterapia la nivelul ficatului și iradierea profilactică supradiafragmatică.

Dacă iradierea nu se poate face, se recurge la chimioterapie. Aplicarea corectă și completă a unei forme de tratament va conduce la remisiuni de lungă durată, similare cu acelea ale bolnavilor cu localizare supradiafragmatică.

Astăzi, pentru mulți pacienți aflați în stadiile I și II de boală se indică laparotomia. Totuși, dacă bolnavii sunt în stadiul IA cu localizarea deasupra claviculelor (forma IA „periferică"), mai ales dacă sunt femei iar tipul histopatologic este cel bogat limfocitar sau când determinarea este restrânsă la nivelul mediastinului, nu este necesară laparotomia, deoarece afectarea subdiafragmatică este puțin probabilă.

În caz de eșec al radioterapiei, acest grup de pacienți beneficiază de chimioterapie. Nici în această situație nu se practică laparotomia dacă medicul și pacientul acceptă toxicitatea crescută a acestei forme de tratament.

Riscul de recădere după radioterapie se reduce mult prin asocierea chimioterapiei, dar, pentru majoritatea pacienților, aceasta constituie o suprasolicitare terapeutică.

Deși riscul tratamentului combinat este ridicat, totuși la pacienții în stadiul IIB, este indicată asocierea radioterapiei cu vinblastin, bleomicină

și methotrexat. În general, eficacitatea chimioterapiei este în relație inversă cu dimensiunile tumorii. Dacă un procent de 65—75 din bolnavii cu maladie Hodgkin în stadiu avansat pot fi vindecați cu chimioterapie, în mod sigur aceasta este eficientă și în fazele timpurii când tumoarea este mică. Chimioterapia MOPP sau CVPP poate fi folosită singular la copiii în stadiile I și II de boală cu rezultate excelente. De asemenea, în aceste stadii, MOPP, CVPP, ABVD și alte scheme de polichimioterapie sunt la fel de eficiente când sunt asociate cu radioterapie.

Alegerea schemei de chimioterapie depinde de toleranța fiecărui pacient, de efectele adverse imediate sau tardive, de care trebuie să aibă cunoștință în egală măsură, atât medicul cât și bolnavul, de experiența proprie a oncologului.

O discuție aparte se impune în cazul pacienților care aparțin stadiului III. De la bun început trebuie menționată ineficacitatea radioterapiei în stadiul IIIB.

Analiza statistică a răspunsului la radioterapie a pacienților din grupul IIIA a determinat divizarea acestora în subgrupe cu prognostic bun și în subgrupe cu prognostic nefavorabil.

Astfel, pacienții din stadiul $IIIA_1$ au o formă de boală limitată la partea superioară a abdomenului (splină, ganglioni splenici, celiaci sau portali) și au un răspuns mult mai bun la radioterapie decât pacienții din stadiul $IIIA_2$, la care boala este localizată în 1/2 inferioară a abdomenului (ganglionii paraaortici, iliaci, mezenterici).

Determinarea splenică afectează durata perioadei de remisiune. Astfel, cei care au mai puțin de 5 noduli splenici răspund bine la radioterapie, în comparație cu bolnavii care au o afectare splenică întinsă.

Totuși, după multe cercetări, concluzia finală a fost aceea că pacienții din stadiul IIIA au o durată de supraviețuire mai mare după polichimioterapie (în special schema MVPP) decât după radioterapie sau tratament combinat.

Tratamentul în stadiile avansate de boală

Prima indicație terapeutică în stadiile IIIB și IV ale bolii Hodgkin este polichimioterapia. Există mai multe scheme de tratament și acestea pot induce remisiuni în procent de 70—90 la o primă administrare, după care la o 1/3 din pacienți apare recăderea bolii, astfel că, în final, o remisiune lungă cu perioadă variabilă se obține la un procent de 50—60 din cazuri.

Această perioadă de bine poate dura în medie 7 ani, dar se poate întinde până la 20 de ani.

Indicatorii de prognostic rezervat pentru pacienții cu stadii avansate:

— prezența semnelor B de boală (transpirații nocturne, febră mai mare de 38°C, pierdere ponderală);

— vârsta peste 45 de ani;

— mediastinul lărgit cu 45% din diametrul toracic;

— afectarea extraganglionară: măduvă osoasă, ficat, pleură;

— hematocrit scăzut, LDH crescut, VSH crescut;

— creșterea în sânge a CD 30 și a receptorului solubil pentru IL-2.

Alegerea unei scheme de tratament depinde de efectele adverse ale medicamentelor cuprinse în aceasta. Astfel, pentru derivaţii de nitrozouree (Nipalkin tb) trebuie luată în considerare toxicitatea lor medulară (leucopenia şi trombopenia) şi de aceea nu vor fi indicate la pacienţii cu o hemogramă modificată sau în formele severe de boală (stadiul IV) când sigur este afectată şi măduva osoasă.

Pentru prescrierea de oncovin (vincristin) trebuie cunoscută neurotoxicitatea acestuia şi posibilitatea apariţiei ileusului dinamic după un număr de cicluri de tratament. Aceste efecte adverse nu pot contraindica în mod absolut medicamentul dacă acesta se dovedeşte eficace pentru bolnav.

Dozele terapeutice de meclorethamin (carmustin) pot produce greaţă, vărsături, dar este un citostatic foarte bun, de aceea trebuie folosită doza maximă cu care putem obţine remisiunea.

Pentru majoritatea pacienţilor sunt necesare 6 cicluri de chimioterapie, dar pentru un procent de 15—20 este nevoie de un număr mai mare. Întreruperea tratamentului se va face când la examenul clinic nu mai există semne de boală, iar biopsia din creasta iliacă şi biopsia hepatică nu indică evolutivitate.

Tratamentul de întreţinere nu prelungeşte durata remisiunii în boala Hodgkin, ci creşte riscul unei leucemii acute non-limfocitare. Se propune asocierea radioterapiei în următoarele două situaţii :

1. prindere masivă mediastinală la pacienţii în stadiul avansat de boală ;

2. când există o singură localizare ganglionară sau extraganglionară ce nu a fost influenţată de polichimioterapie.

În studiile retrospective se indică o îmbunătăţire a remisiunii şi o prelungire a duratei de viaţă, dacă se combină polichimioterapia cu iradierea.

Medicaţia citostatică indicată în boala Hodgkin :

— meclorethamină (derivat de nitrogen mustard) ;
— sulfat de vincristin ; } produse din *Vinca rozea*
— vinblastin ; }
— clorambucil (leukeran)
— procarbazina (natulan)
— doxorubicina ;
— bleomicina ;
— dacarbazina.

Tabelul 9.11

Schemele de utilizare după modalitatea de combinare MOPP, CVPP, MOPP/ABVD, MVPP, ABVD, MOPP/ABV

Schema	*Doza*	*Ziua*													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
MOPP															
M (mecloretamina, nitrogen mustard)	6 mg/m² i.v.	×							×						
O (oncovin, vincristin)	1,4 mg/m² i.v.	×							×						

Schema	*Doza*	*Ziua*													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
P (procarbazina, natulan)	100 mg/m² p.o.	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
P (prednison)	40 mg/m² p.o.	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
P (prednison)	40 mg/m² p.o.	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
CVPP															
C (clorambucil, leukeran)	6 mg/m² p.o.	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
V (vinblastin, velbe)	6 mg/m² i.v.	×							×						
P (procarbazina)	100 mg/m² p.o.	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
P (prednison)	40 mg/m² p.o.	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
MVPP															
M (mecloretamin)	6 mg/m² i.v.	×							×						
V (vinblastin)	6 mg/m² i.v.	×							×						
P (procarbazina)	100 mg/m² p.o.	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
P (prednison)	40 mg/m² p.o.	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
ABVD															15
A (doxorubicina)	25 mg/m² i.v.	×													×
B (bleomicina)	10 mg/m² i.v.	×													×
V (vinblastina)	6 mg/m² i.v.	×													×
D (dicarbazina)	375 mg/m² i.v.	×													×
Se mai pot utiliza : MOPP/ABV															
MOPP/ABV															
M (mecloretamin nitrogen mustard)	6 mg/m² i.v.	×													
O (oncovin)	1,4 mg/m² i.v.		×												
P (procarbazina)	100 mg/m² i.v.	×	×	×	×	×	×	×	×						
P (prednison)	40 mg/m² p.o.	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
A (doxorubicina)	35 mg/m² i.v.								×						
B (bleomicina)	10 mg/m² i.v.								×						
V (vinblastina)	6 mg/m² i.v.								×						

Se mai utilizează schema de tratament în care se face în prima lună MOPP în alternanță cu ABVD.

Determinarea mediastinală masivă

În 50% din cazurile de boală Hodgkin, pacienții prezintă mase ganglionare mediastinale, iar dimensiunea acestora influențează răspunsul la tratament.

Metoda convențională de măsurare pe o radiografie standard posteroanterioară a toracelui constă în aprecierea lățimii masei tumorale, raportată la diametrul toracic. Dacă aceasta depășește 1/3 din diametrul toracic, este considerată masivă.

În stadiul II de boală cu determinare masivă mediastinală radioterapia totală este urmată de recăderi în 50—74% din cazuri. Dacă se administrează numai chimioterapia, recăderea se produce într-un număr mai mic de cazuri (33,50%).

Obișnuit, recăderea este tot la nivelul mediastinului.

Astăzi se recomandă schemele MOPP și ABVD, urmate de radioterapie. Se reduc dozele din schema MOPP pentru a reduce riscul leucemiei, iar în cazul ABVD pe acela al toxicității cardio-pulmonare.

La un procent ridicat de pacienți (64—88) pot persista anomalii mediastinale reziduale. Aceste modificări radiologice se pot reduce la 60% din bolnavi în decurs de un an după terminarea tratamentului.

Dacă după radioterapie sau după două cicluri complete de chimioterapie, aceste anomalii persistă fără semne de evoluție, nu se recomandă biopsia sau continuarea tratamentului.

Scintigrama cu ^{57}Ga, efectuată la acești pacienți, poate indica în unele cazuri o captare mediastinală crescută ; este vorba de o hiperplazie timică benignă (*rebound* imunologic ?) și nu de focare active de boală.

Tratamentul în formele rezistente de boală

Există un procent de pacienți care nu răspund la iradiere dar la care chimioterapia induce rezultate excelente. Schemele indicate sunt : MOPP, ABVD sau cea alternativă MOPP/ABVD.

Un număr mic din acești pacienți vor fi în continuare tratați cu a doua cură de radioterapie.

Chimioterapia, la rândul ei, poate fi lipsită de succes terapeutic. Astfel, în primii trei ani se poate constata recăderea bolii la o 1/3 din pacienți, deși inițial au prezentat o remisiune completă.

Pe baza răspunsului inițial, bolnavii pot fi divizați în 3 grupe :
— grupul cu prima remisiune completă mai lungă de 12 luni ;
— grupul cu prima remisiune completă mai scurtă de 12 luni ;
— grupul la care nu s-a obținut remisiune completă.

Dacă la primul grup de pacienți succesul terapeutic a fost obținut cu cura MOPP, în continuare, la cel puțin 90% din acești pacienți tot cu această cură MOPP se va obține a doua remisiune completă. În continuare, tot această schemă va fi indicată.

Pentru al doilea grup se indică tot cura MOPP, dar remisiuni complete se vor obține la un procent mic de 29 din pacienți, pentru o perioadă medie de trei ani. La acest grup, pentru a doua cură de citostatice se poate alege orice schemă de tratament (ABVD, CVPP).

Pentru grupul al treilea au fost preconizate mai multe alternative de tratament, dar fără rezultate optimiste :

— mai puțin de 10% vor supraviețui până la 5 ani — acesta este lotul de pacienți rezistenți la chimioterapie cu prognostic foarte rezervat. Recăderile se vor face pe aceleași mase ganglionare sau extraganglionare cu care a început boala.

La acești pacienți trebuie să se încerce totuși „radioterapia de salvare" pe câmpuri extinse.

Transplantul de măduvă osoasă

Heterotransplantul (transplantul alogenic) și autotransplantul de măduvă osoasă pot îmbunătăți rezultatele chimioterapiei de salvare.

Astăzi, pentru formele refractare la dozele convenționale de citostatice, se indică combinarea autotransplantului de măduvă osoasă cu doze mari de citostatice, eventual cu iradierea limfoidă totală. Dacă și după această cură,

cu doze mari de citostatice și autotransplant de măduvă apare recăderea, în continuare, boala poate fi influențată în mod foarte variat, uneori pentru perioade lungi de timp, folosind judicios un singur medicament citostatic (administrarea paliativă a unui singur medicament pentru perioadele terminale ale bolii).

La aproximativ jumătate din pacienții cu autotransplant de măduvă se obține o remisiune completă și numai la 20—40% pentru o perioadă mai îndelungată.

De asemenea vor mai beneficia de transplantul medular bolnavii cu infiltrarea măduvei osoase sau cei cu o rezervă medulară redusă, secundară chimioterapiei inițiale.

Complicații legate de tratamentul bolii Hodgkin

Astăzi, durata de supraviețuire a bolii Hodgkin a crescut, ceea ce a făcut ca și numărul de complicații legate de tratament să sporească considerabil.

Factorii implicați în generarea complicațiilor tardive sunt :

— injuria directă asupra țesuturilor prin radio- și chimioterapie ;

— laparotomia utilizată în scopul stadializării și splenectomia ;

— accentuarea prin tratament a defectelor imunologice ale bolii ;

— septicemia cu pneumococ este o complicație severă, care poate apărea după splenectomie, cu predilecție la pacienții sub 20 de ani (33%). Chiar după 10 ani, la cei splenectomizați probabilitatea acestei complicații este de 7%.

Atât chimioterapia cât și radioterapia induc „infertilitate". Ovarul este mai puțin sensibil la efectele chimioterapiei decât testiculul. Amenoreea apare în procent de 80 la femeile peste 25 de ani și într-un procent mai mic de 30 la femeile sub 25 de ani.

Dozele de 600—2 000 cGy pot fi suportate de către ovar fără pierderea funcției sale. Dacă se face iradierea în manta apare în procent de 90 o anomalie în funcționarea tiroidei, datorită lipsei de stimulare prin TRH *(thyrotropin releasing-hormone)*.

Totuși, frecvența hipotiroidismului este de n ι mai 6—25%. Adriablastina (doxorubicina) este cardiotoxică și este deseori asociată cu o cardiomiopatie letală.

După iradierea în manta poate apărea pericardita acută sau cronică. Astăzi, când au fost făcute statistici pe loturi mari de bolnavi, riscul infarctului miocardic a fost estimat ca fiind de trei ori mai mare la pacienții iradiați.

De asemenea, iradierea în manta poate genera pneumopatia acută de iradiere și fibroza restrictivă cronică. Riscul cel mai mare îl au pacienții cu determinare mediastinală.

Forma acută beneficiază de tratamentul cu corticosteroizi, dar aceștia sunt lipsiți de eficiență în fibroza restrictivă cronică. Una dintre cele mai severe complicații care poate apărea în urma unui tratament intensiv este cel de-al doilea cancer : leucemia acută mieloblastică, sindromul mielodisplazic, limfomul nehodgkinian sau altă tumoare solidă.

Leucemia acută mieloblastică — variază între 0,5—2% pentru primii 10 ani de supraviețuire și de urmărire a bolnavilor. Riscul depinde de vârsta pacientului, de forma de chimioterapie, de durata de aplicare și, în final,

dacă a fost asociată cu radioterapia. Dintre tipurile de chimioterapie, regimul MOPP şi derivaţii de nitrozouree par a fi mai agresivi. De asemenea, pacienţii peste 40 de ani şi cei cu splenectomie au un risc mai mare de a face a doua neoplazie.

Iradierea, de asemenea, creşte riscul, în funcţie de cantitatea de măduvă iradiată, sensibilitatea fiind mai mare dacă se combină cu 6 cicluri MOPP.

Limfomul difuz agresiv — poate să apară după 10 ani de tratament cu o incidenţă de 3%. Un număr mai mare de limfoame interesează tractul gastro-intestinal şi retroperitoneul.

Dacă durata de supravieţuire în boala Hodgkin este mai mare de 10 ani, pot să apară tumori nehematopoietice şi procentul este destul de mare (13 din pacienţi), putând creşte în timp.

Bolnavii iradiaţi au un risc crescut pentru melanoame, cancerul glandelor salivare, cancerul pulmonar, mamar, tiroidian, gastric, laringian, tumori cerebrale, sarcoame ale ţesuturilor moi.

Perioada de latenţă, înainte de apariţia celei de-a doua tumori, este mai mare de 20 de ani. Cel de-al doilea cancer poate fi cauza decesului la pacienţii cu boala Hodgkin, la care s-a aplicat o schemă corectă de tratament în toată perioada de urmărire. Pacientul şi medicul trebuie să aibă mereu în vedere posibilitatea efectelor în timp ale tratamentului.

Concluzii referitoare la tratamentul bolii Hodgkin

Pe un studiu de 25 de ani în care s-au urmărit loturi semnificative de pacienţi cu boală Hodgkin, concluzia nu a fost optimistă. Pentru succesul terapeutic se plăteşte uneori foarte scump : apariţia unui al doilea cancer sau constituirea unei aplazii medulare ireversibile urmată de septicemie sau sindrom hemoragipar sever, ce pare să descurajeze eforturile umane şi financiare. Totuşi, cercetătorii interesaţi de originea celulei Reed-Sternberg şi medicii oncologi ce prescriu tratamentul şi urmăresc evoluţia sunt plini de speranţe şi continuă să afirme că, după 1990, procentul de vindecare al bolii Hodgkin ar trebui să atingă 75%.

Capitolul 10

GAMOPATII MONOCLONALE

Mielomul multiplu

DEFINIȚIE

Mielomul multiplu este o boală care apare prin transformarea malignă a limfocitelor B, posibil și a limfocitelor pre-B și chiar a unei celule limfoide mai tinere (după Barlogie și colaboratorii, 1989). Celulele maligne au aspectul morfologic de plasmocite sau de limfocite cu citoplasma plasmocitoidă și secretă în mod caracteristic imunoglobuline denumite monoclonale, ale căror lanțuri ușoare sunt de un singur tip, fie kappa, fie lambda.

ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Prin studii de imunofluorescență care detectează imunoglobulinele monoclonale s-a dovedit că întreaga populație celulară din mielomul multiplu provine dintr-o singură celulă malignă. Astfel, mielomul multiplu constituie prototipul de boală malignă clonală. Trebuie menționat că termenul general de clonă nu este specific pentru neoplazii, el se referă la faptul că o singură celulă va genera o populație de celule-fiice cu caractere identice cu ale celulei-mamă.

Aceste proteine monoclonale sunt denumite și paraproteine. Ele migrează la electroforeza obișnuită într-o bandă groasă (banda M) care se suprapune peste cea normală β sau γ. În ansamblu, configurația electroforezei ia aspectul literei M cu 2 vârfuri : unul corespunde albuminelor și celălalt imunoglobulinelor monoclonale.

Locul primar de proliferare a plasmocitelor maligne este măduva osoasă. La acest nivel apar noduli de țesut tumoral sau o infiltrație interstițială difuză.

Celula transformată malign — plasmocitul mielomatos — ca și plasmocitul normal, secretă factorul stimulator al osteoclastelor. Deoarece numărul celulelor neoplazice este foarte crescut, nivelul acestui factor este mult mai ridicat la persoanele cu mielom multiplu decât la cele normale.

Osteoclastele („macrofagele osului") intervin în mod normal în remodelarea țesutului osos. În acest proces există un echilibru între acțiunea litică a osteoclastelor și cea de sinteză indusă de osteoblaste. În mielomul multiplu, osteoclastele stimulate în exces de factorul secretat de plasmocite împreună cu insulele de celule maligne vor expansiona intramedular și vor duce la apariția de „carii" osoase — leziuni osteolitice bine delimitate — alături de o osteoporoză generalizată și de hipercalcemie.

Infiltrarea măduvei osoase cu plasmocite determină dislocarea țesutului hematopoietic normal cu modificări hematologice secundare : anemie, leucopenie, trombocitopenie.

Clasele de paraproteine pot fi : IgG ; IgA ; IgD ; IgE sau numai lanțuri ușoare (Kappa sau lambda). Secreția monoclonală a acestor tipuri diferite de imunoglobuline permite clasificarea uzuală în mielom multiplu de tip IgG, de tip IgA etc. La o parte din pacienții cu MM de tip IgA se observă tendința de polimerizare a imunoglobulinelor. La acești bolnavi se adaugă un grup restrâns de pacienți cu MM de tip IgG_3 la care se constată creșterea vâscozității plasmatice cu manifestări clinice specifice. Lanțurile ușoare (K sau λ) filtrează la nivelul glomerulilor renali cu apariția lor în urină (peak monoclonal — vezi fig. 10.1). Lanțurile ușoare din urină sunt cunoscute ca proteine Bence-Jones ; ele pot determina leziuni ale tubilor renali.

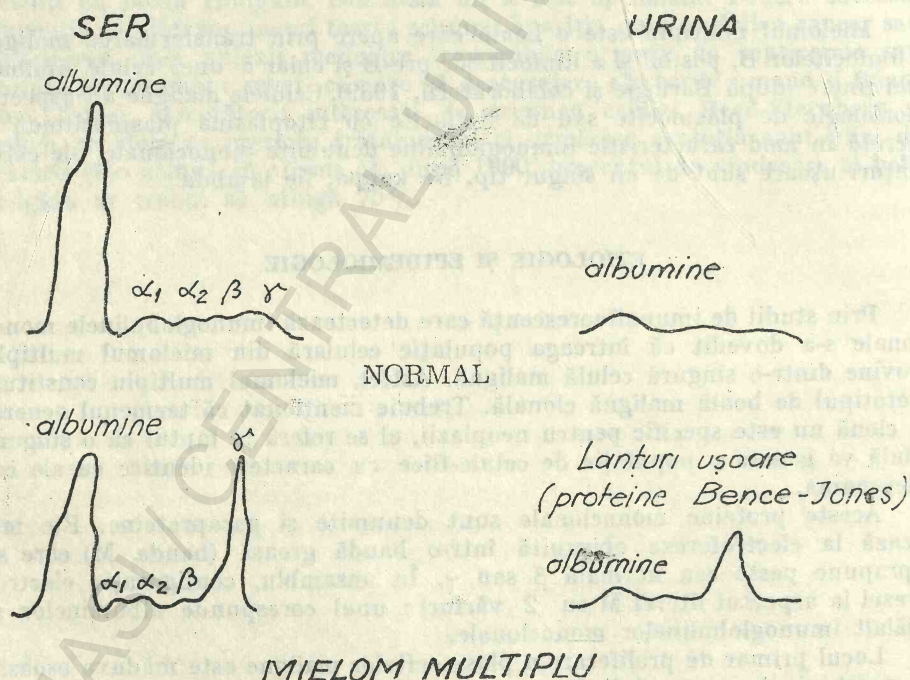


Fig. 10.1 — **Electroforeza proteinelor serice și urinare în condiții normale și în mielomul multiplu.**

La 10% din pacienții cu MM, imunoglobulina monoclonală este convertită în amiloid depus în toate țesuturile — numai extracelular.

Odată cu evoluția bolii imunitatea organismului este depresată, atât prin reducerea numărului de imunoglobuline normale cât și prin scăderea limfocitelor T circulante.

Etiologie și epidemiologie. Cauza mielomului multiplu este necunoscută. În unele cazuri iradierea ar putea fi un factor favorizant. Expunerea la azbest, benzen, toxice industriale și din agricultură, virusurile pot fi luate în considerație, dar lipsește dovada convingătoare.

O stimulare antigenică cronică la idivizi cu predispoziție genetică ar putea induce transformarea malignă a unei clone de celule B, chiar într-un stadiu timpuriu de diferențiere (pre-B). Există un număr de cazuri de MM asociate cu prezența HLA-B5.

Mielomul multiplu reprezintă 1% din totalul bolilor maligne și aproximativ 10% din bolile maligne hematologice. Incidența este de aproximativ 3 la 100 000 oameni sănătoși pe an. Numărul de cazuri pare a fi în creștere în ultimii ani, ceea ce s-ar explica printr-un control medical atent, care privește grupe sociale mari din populația țării.

TABLOUL CLINIC

Cei mai mulți pacienți au o vârstă între 50 și 60 ani. Astăzi este recunoscut unanim faptul că în evoluția bolii există o perioadă asimptomatică cu durată variabilă (10—15 ani).

La debutul bolii, simptomul cel mai frecvent este durerea osoasă la nivelul coloanei vertebrale, în special în regiunea lombară („back pain"). Fracturile patologice sunt de asemenea frecvente și deseori afectează vertebrele toracice, lombare și coastele.

Fracturile vertebrelor pot determina compresia măduvei spinării (secțiune medulară) sau a rădăcinilor nervoase cu leziuni neurologice consecutive.

Tumori mielomatoase de dimensiuni mari se pot dezvolta în orice os și pot determina semne specifice fiecărei localizări.

Insuficiența renală cronică poate fi o formă de debut sau poate apărea în cursul evoluției bolii. Ea este rezultatul obstrucției tubilor prin cilindri formați din material proteinic, cu atrofie consecutivă și fibroză interstițială („rinichi mielomatos"). Disfuncția renală ar putea fi rezltatul efectelor toxice produse de lanțurile ușoare pe celulele tubulare, depozitării paraproteinelor în glomeruli și prezenței amiloidozei renale. Manifestarea cea mai precoce a afectării tubulare este sindromul Fanconi (acidoza tubulară renală proximală tip II) cu aminoacidurie, glucozurie, fosfaturie, uricozurie, pierderea de bicarbonați prin urină cu acidoză. „Gaura anionică" (anionic gap) : $Na \pm (HCO_3^- + Cl^-)$ este modificată. Deoarece proteinele monoclonale sunt cationice, are loc o creștere compensatorie a ionului Cl^-.

Insuficiența renală acută poate fi precipitată de deshidratare, hipercalcemie și hiperuricemie, parametri biologici caracteristici evoluției mielomului multiplu.

Alte semne ale mielomului multiplu sunt :

1. anemia cu simptomele ei : astenie fizică, fatigabilitate, palpitaţii, precordialgii. La examenul fizic se constată paloare, tahicardie compensatorie.

2. infecţii recurente, bacteriene şi virale datorită scăderii nivelului de imunoglobuline şi deci a titrului normal de anticorpi. Neutropenia apărută prin afectarea hematopoiezei normale poate fi un factor tot atât de important în susceptibilitatea la infecţii.

3. semne sistemice legate de hipercalcemie, anorexie, vărsături, letargie, stupoare, comă, tulburări de ritm cardiac ireversibile.

4. Neuropatie periferică şi a nervilor vegetativi : macroglosie, cardiomegalie, diaree, sindromul de tunel carpian, datorate amiloidozei.

Neuropatia periferică ar putea fi cauzată de infiltraţia nervului cu plasmocite maligne sau prin efectul toxic direct al paraproteinelor.

Sindromul de hipervâscozitate se poate instala la o parte din pacienţi (10—15%). El este caracterizat prin : tulburări neurologice, modificări caracteristice la examenul fundului de ochi, manifestări hemoragice şi insuficienţă cardiacă (tabelul 10.1).

Tabelul 10.1

Semne şi simptome ale sindromului de hipervâscozitate
(Bloch K. J. Makies, 1973)

Oculare :	— reducerea parţială a câmpului vizual
	— distensia şi aspectul tortuos al venelor retiniene
	— hemoragii retiniene, edem papilar
Hematologice :	— sângerări mici şi repetate ale mucoasei gingivale
	— epistaxisuri mici, repetate (nemotivate)
	— hemoragii oculte la nivelul trectului gastro-intestinal
	— prelungirea timpului de sângerare după intervenţii chirurgicale, minore, sau după traumatisme minore
	— hematoame întinse
	— anemie moderată hipocromă
Neurologice :	— cefalee, ameţeli, vertij, nistagmus, hipotensiune posturală
	— somnolenţă, stupoare şi comă
	— convulsii generalizate, modificări electroencefalografice
	— pierderea auzului
Cardiovasculare :	— insuficienţa cardiacă congestivă
	— hipervolemie

Sindromul hemoragipar al pacientului cu mielom multiplu poate fi semn de debut clinic la 1% din totalul de bolnavi, sau se poate constitui pe parcursul evoluţiei bolii.

Sindromul hemoragipar este explicat prin trombopenia care apare ca urmare a dislocării hematopoiezei normale şi se poate accentua prin tratamentele repetate cu citostatice. Sângerarea de tip melenă sau hematemeză poate fi datorată sindromului de hipervâscozitate. Imunoglobulinele monoclonale, anormale, învelesc suprafaţa trombocitului care nu poate astfel iniţia adeziunea şi agregarea din hemostaza primară trombocitară. De asemenea, factorii coagulării sunt blocaţi în acţiunea lor prin prezenţa acestor imunoglobuline anormale.

În mielomul multiplu, un procent mic din aceste imunoglobuline monoclonale se comportă după modelul crioglobulinelor. Descrise de Wintrobe și Buell în 1933, au fost denumite cu termenul de crioglobuline, în 1947 de Lerner și Watson. Crioglobulinele sunt proteine sau un complex de proteine serice care precipită la temperaturi joase (4°) și se redizolvă prin încălzire la 37°C (precipitare reversibilă). Este mai corect termenul de complex de proteine dat de Wintrobe, deoarece astăzi se acceptă unanim, că sub denumirea de crioglobuline („criogel") se subînțeleg trei componente majore: crioimunoglobulinele, criofibrinogenul și fibronectina serică, măsurabile prin criocrit. De aceea, în prezența crioglobulinelor se impune efectuarea separării acestor fracțiuni esențiale și în continuare, pentru imunoglobuline este necesară imunoelectroforeza. Crioprecipitatul poate să conțină imunoglobuline normale sau/și imunoglobuline monoclonale. În mielomul multiplu crioimunoglobulinele vor fi de tip monoclonal. Ele vor produce manifestări cum ar fi urticaria, acrocianoza, când pacienții sunt expuși la frig.

DATE DE LABORATOR

Anemia normocromă normocitară este un aspect comun. Când boala avansează, apare trombocitopenia și neutropenia. Pe frotiul de sânge periferic se descriu lecocite în număr normal, sau scăzute moderat (foarte rar crescute), un număr mic de eritroblaști și foarte rar, plasmocite. Caracteristică, la examinarea frotiului de sânge periferic, este tendința la aglutinare, dispunerea hematiilor „în fișicuri". În ansamblu, datorită prezenței în exces a proteinelor anormale, frotiul apare la colorația obișnuită cu Giemsa cu o tentă uniform bazofilă.

Viteza de sedimentare a hematiilor este în majoritatea cazurilor crescută (mai mult de 100 mm/1 h). VSH este normal în MM cu IgD sau cu lanțuri ușoare. Fosfataza alcalină serică poate fi crescută consecutiv lizei osoase. Acidul uric seric este crescut în jumătate din cazuri și poate contribui la leziunea renală.

Puncția sternală este obligatorie pentru diagnosticul de mielom multiplu. La examinarea frotiului se descrie un procent crescut de plasmocite. Plasmocitele maligne pot să aibă un aspect morfologic normal sau pot prezenta aspecte morfologice atipice cum ar fi: 1) citoplasmă bogată, cu zone cu afinitate tinctorială diferită, cu un nucleu mai mare, împins periferic și cu un nucleol foarte bine vizibil; 2) plasmocit normal de talie 30 μ, cu citoplasmă bazofilă cu 2—3 nuclei; 3) plasmocite maligne foarte tinere cu citoplasmă bogată, ușor bazofilă cu un nucleu tânăr, mare, cu cromatina dispusă fin granular, cu prezența a 2—3 nucleoli. Pe unele aspirate medulare procentul de plasmocite poate fi puțin peste numărul normal (5—10% plasmocite anormale); pe altele numărul este mai mare (40%) și în stadiile tardive măduva este infiltrată cu un procent de 80—90% celule plasmocitare maligne, care au tendința de a forma micronoduli tumorali.

Electroforeza serului, în mod obișnuit demonstrează că imunoglobulina monoclonală fie IgG, fie IgA, migrează ca o bandă groasă (banda M) (vezi fig. 10.1). Pe electroforeza obișnuită imunoglobulina IgG monoclonală migrează în dreptul fracției μ, iar IgA migrează în dreptul fracției β. Celelalte

imunoglobuline mielomatoase D, E sau lanțurile ușoare monoclonale nu dau un aspect caracteristic al electroforezei serului. Electroforeza este completată cu imunoelectroforeza sau imunoelectrograma serului care va permite o apreciere cantitativă a fiecărei clase de imunoglobuline și dovedirea aspectului de „peak" monoclonal, de concentrație în exces a unui singur tip de imunoglobulină. Lanțurile ușoare nu pot fi detectate în ser prin electroforeză și imunoelectroforeză ci în urina de 24 h. În urină, poate să apară toată molecula de imunoglobulină dacă există o afectare severă a glomerulului și a tubului renal.

După tipizarea cu ajutorul imunoelectroforezei serice și urinare se va observa că 50% din cazurile de mielom multiplu sunt de tip IgG; 25% sunt de tip IgA, 1—2% sunt de tip IgD sau IgE, iar 20% sunt mieloame secretorii cu lanțuri ușoare (vezi tabelul 10.2).

Tabelul 10.2

Tipizarea componentei monoclonale în MM

IgG	50%
IgA	25%
Lanțuri Kappa (K) sau lambda (λ)	20%
IgD sau IgE	1—2%
Cazuri rare cu IgM	1%
Cazuri foarte rare „fals nesecretorii"	1%

Numai jumătate din pacienții cu mielom multiplu secretor de IgG sau de IgA au în urină lanțuri ușoare monoclonale (testul Bence-Jones pozitiv). Din acest lot cu test Bence-Jones pozitiv, 2/3 din bolnavi au lanțuri ușoare de tip kappa. Un procent de 1% din bolnavii cu mielom multiplu, diagnosticat pe baza aspiratului medular, nu au imunoglobuline monoclonale nici în ser, nici în concentratul de urină. Ei reprezintă o formă rară, foarte agresivă, denumită mielom multiplu nesecretor. Termenul de „fals nesecretor" este mai potrivit, deoarece, în citoplasma celulelor mielomatoase există lanțuri ușoare și grele, dar ele, ori nu sunt asamblate, ori nu pot fi secretate, datorită aspectului imatur al celulei. Este important de reținut că la acești bolnavi, cu medie de vârstă 40—55 ani, un semn precoce paraclinic este creșterea valorii serice a acidului uric. Aceasta va avea ulterior ca explicație, prezența unui procent mai mare de 25% de celule mielomatoase imature în măduva osoasă.

DIAGNOSTICUL BOLII

Diagnosticul de mielom multiplu se bazează pe:

1. Creșterea concentrației în ser și urină a unei imunoglobuline de tip monoclonal fie kappa fie lambda („peak monoclonal") sau numai prezența în urină, în concentrație crescută, a lanțurilor ușoare, monoclonale.

2. O proporție crescută de plasmocite peste 10%, de cele mai multe ori cu aspecte morfologice atipice, pe aspiratul de măduvă osoasă, recoltat fie din stern, fie din creasta iliacă.

3. Modificări radiologice variate: osteoporoza avansată cu tasări de corpuri vertebrale și leziuni litice osoase bine delimitate, cu aspect de „carii".

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu gamopatiile monoclonale benigne.

Stadializarea bolii: există astăzi posibilitatea de stadializare clinică a mielomului multiplu, bazată pe date clinice și de laborator (vezi tabelul 10.3).

Tabelul 10.3

Stadializarea clinică a mielomului multiplu

Stadiu	*Criterii*	*Numărul de celule tumorale* ($\times 10^{12}/m^2$)	*Durata medie de viață*
I	1. Hemoglobina 10 g/dl	(10 g/dl)	
	2. Calcemia < 12 mg/dl		
	3. Radiologie normală a oaselor sau leziune solitară	0,6 (număr mic)	61 luni
	4. Valorile componentei M		
	a) IgG < 5 g/dl		
	b) IgA < 3 g/dl		
	c) Lanțuri ușoare < 4 g/24 h		
II	Valori intermediare între I și III	0,6–1,20 (număr intermediar)	55 luni
III	1. Hemoglobina < 8,5 g/dl		
	2. Calcemia > 12 mg/dl		
	3. Leziuni osoase avansate		
	4. Valori mari ale componentei M	1,20 (număr mare)	
	a) IgG > 7 g/dl		
	b) IgA < 5 g/dl		
	c) Lanțuri ușoare > 12 g/24 h		
Stadiul	A = creatinina < 2 mg/dl		30 luni
III	B = creatinina > 2 mg/dl		15 luni

$Beta_2$ microglobulina este o proteină cu greutate moleculară de aproximativ 11 000 daltoni, asemănătoare cu porțiunea constantă a lanțurilor ușoare al cărei nivel seric constituie un element de prognostic pentru mielomul multiplu. (vezi tabelul 10.4).

Tabelul 10.4

Stadializare bazată pe nivelul seric al $Beta_2$ microglobulinei

Nivelul	*Stadiul*	*Durata medie de viață (luni)*
< 4 μg/ml	I	43
> 4 μg/ml	II	13

TRATAMENT

Tratamentul cu citostatice este indicat la bolnavii simptomatici și la cei care au funcție renală păstrată. Tratamentul în mielomul multiplu are două fațete :

1) un tratament sistemic cu chimioterapice care încearcă să controleze progresia bolii ;

2) un tratament general care previne complicațiile bolii și crește durata de supraviețuire.

Chimioterapia în MM se face după scheme individualizate. Pot fi folosiți unu, doi sau chiar trei agenți citostatici. Decizia terapeutică trebuie să țină seama de hemogramă, de capacitatea măduvei hematopoetice de a suporta un tratament drastic chimioterapic și, obligatoriu, de funcția a renală a pacientului.

Medicamentele care pot fi indicate după diferite scheme, în tratamentul mielomului multiplu sunt prezentate în tabelul 10.5.

Tabelul 10.5

Medicamente citotoxice indicate în mielomul multiplu (în ordinea specificității lor relative)

- Melphalan (Alkeran)
- Ciclofosfamida (Endoxan)
- Vincristin (ONCOVIN)
- Antracicline (Doxorubicin, Daunoblastina)
- Methotrexat
- Derivați de nitrozo-uree — BCNU — Nipalkin (CARMUSTINE)

Chimioterapia este completată în majoritatea cazurilor cu prednison administrat per os, în doză obișnuită de 1 mg/kilocorp/zi, perioade de 4—7 zile, sau „puls terapia“ cu metil-prednisolon 1 g/zi × 5 zile. Se consideră că prednisonul are un efect direct pe celula limfocitară B.

În tratamentul mielomului multiplu, în special în formele diagnosticate în stadiul clinic I, se poate utiliza fie numai melphalan (alkeran) medicament de elecție pentru această boală, fie numai ciclofosfamidă (endoxan). Ambele medicamente pot fi administrate oral, ceea ce este un mare avantaj pentru bolnav.

Ciclofosfamida (endoxan) este preferată pentru că este mai puțin citotoxică și riscul de apariție în timp a unui sindrom mielodisplazic acut sau a unei leucemii mielomonocitare acute este mai mic.

Medicamentele citostatice menționate pot fi administrate după schemele prezentate în tabelele 10.6, 10.7, 10.8.

Tabelul 10.6

Schema continuă cu doze mici de melphalan + prednison

1. Melphalan 3 mg/m²/zi × 10 zile : se continuă cu doze de 1,5 mg/m²/zi × 2—3 luni până la doza totală de 200 mg/m²
2. Prednison 40—80 mg/zi × 10 zile ; se continuă apoi cu 20—40 mg/zi × 1 lună și cu 10—15 mg/zi × 1 lună până la 2—3 luni, când se întrerupe odată cu melphalanul

Tabelul 10.7

Schema intermitentă cu doze mari de melphalan + prednison

1. Melphalan	10 mg/m²/zi	× 4 zile la interval de 4–6 săptămâni
2. Prednison	60 mg/zi	

Tabelul 10.8

Schema continuă cu doze mici de ciclofosfamidă + prednison

1. Ciclofosfamidă 100 mg/zi × 2–3 luni
2. Prednison 30–20 mg/zi × 2–3 luni

Pentru toate schemele este obligatorie o monitorizare atentă a hemogramei, acidului uric, ureei, creatininei, fosfatazei alcaline, transaminazelor.

La prescripția de ciclofosfamidă, chiar în această posologie moderată, obligatoriu vom avea în vedere leucopenia, alopecia, cistita hemoragică, precum și celelalte efecte adverse comune citostaticelor ; greață, vărăsturi, stare de adinamie, erupții alergice cutanate.

La o mare parte din pacienții cu mielon multiplu, în special la cei cu forme agresive, în stadiul II și 000, se indică o schemă complexă de chimioterapie (vezi tabelul 10.9).

Tabelul 10.9

Schemă cu 3 agenți citotoxici + prednison

Medicament	*Doza*	*Zile de tratament*						
		1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*
Melphalan (Alkeran)	8 mg/m²	×	×	×	×	—	—	—*
Ciclofosfamidă (Endoxan)	200 mg/m²	×	×	×	×	—	—	—
Leukeran (Clorambucil)	8 mg/m²	×	×	×	×	—	—	—
Prednison	60 mg/m²	×	×	×	×	—	—	—

Sau

Medicament	*Doza*	*Zile de tratament*											
		1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*	*12*
Vincristin (Oncovin)	0,4 mg	×	×	×	×								
Dexorubicin	9 mg/m²	×	×	×	×								
Dexametason	40 mg/zi	×	×	×	×	—	—	—	—	×	×	×	×

Sau

Medicament	*Doza*	*Zi de tratament*											
		1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*	*11*	*12*
Methotrexat	50 mg/m²/i.v.	×											
Vincristin (Oncovin)	1,4 mg/m²/i.v.		×										
Melphalan	3 mg/zi	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

Nipalkin 200 mg/m^2 la fiecare 6 săptămâni este mult mai rar folosit, datorită toxicității medulare și numai în stadiile avansate de boală.

Aceste scheme se repetă la 3 săptămâni, sub controlul obligatoriu al hemogramei și al puncției sternale. Numărul de cicluri de tratament fie cu un agent alchilant + prednison, fie cu schemele drastice cu 2—3 agenți citotoxici, nu poate fi stabilit la o cifră fixă. Durata tratamentului se stabilește în funcție de constantele biologice, toleranța la medicament, funcțiile vitale și în primul rînd de starea funcțională a rinichiului.

Se urmărește reducerea valorii imunoglobulinei monoclonale, a durerilor osoase, hipercalcemiei, anemiei. Febra care poate apărea în cursul evoluției, poate să răspundă prompt la corticoterapie, dacă este datorată bolii maligne și nu unei infecții supraadăugate. Se poate urmări eficiența tratamentului și prin scăderea cantității de lanțuri ușoare în urina din 24 h, fiind cunoscut că timpul de înjumătățire a lanțurilor ușoare este de 6 ore. Uneori este un semn foarte fidel.

O altă formă de tratament este iradierea locală, în doza de 40 Gy. Iradierea are 2 indicații principale : 1) noduli tumorali intraosoși detectați prin CT sau RMN ; 2) plasmocitomul extramedular solitar. În jumătate din cazuri se reduce mărimea tumorii mielomatoase și se calmează durerile osoase.

Dacă pacientul are semnele clinice ale sindromului de hipervâscozitate a serului (indicele de vâscozitate relativă a serului este 1,4—1,8) se indică ședința de plasmafereză.

În tratamentul mielomului multiplu trebuie să ținem seama de hipercalcemia pe care o găsim aproape constant. Aceasta răspunde bine la corticoterapie, hidratare și natriureză. Calcitonina, scumpă ca formă de tratament, este indicată pentru a inhiba resorbția osteoclastică a osului. În același scop, se prescriu și compuși de tipul diclormethanului, difosfanații (variate produse comerciale), nithramicina.

Allopurinolul (millurit) este indicat aproape obligatoriu pentru orice formă de mielom multiplu, deoarece nivelul acidului uric seric și/sau tisular este sigur crescut.

Androgenii de sinteză (formă orală), acidul folic și vitamina B_{12} sunt indicați pentru stimularea hematopoiezei, sau pentru acoperirea necesarului de biocatalizatori consumați în complicațiile de tip anemie hemolitică. Dacă valoarea hemoglobinei este sub 6 g/dl, pacientul este în vârstă și poate avea insuficiență cardiacă este indicată perfuzia cu sânge integral izogrup sau cu masă eritrocitară.

Accidentele infecțioase datorate bolii sau determinate de neutropenia severă post chimioterapie, sunt atent urmărite și sancționate cu un antibiotic. În majoritatea cazurilor, pacienții pot prezenta, independent de tratamentul citostatic, infecții urinare. Indicația de antibiotic conform antibiogramei este o urgență și această posibilitate de complicație infecțioasă trebuie să o avem permanent în vedere.

Un procent foarte mic dintre pacienții cu mielom multiplu pot beneficia de perioade lungi de timp, asimptomatice și pentru unii autori acesta este un lot de bolnavi cu mielom multiplu vindecat. Afirmația are un grad de relativitate.

Este sigur însă, că un tratament complex și competent condus poate îmbunătăți net durata de supraviețuire la un procent din cazurile cu mielom multiplu. În evoluția bolii se distinge o fază cronică (cu o durată medie 2—5

ani de la stabilirea diagnosticului), urmată de o fază acută terminală marcată de o pancitopenie severă, cu o infiltrație plasmocitară a măduvei osoase refractară la tratament.

Cauzele de deces în mielomul multiplu :

46% din bolnavi decedează în faza cronică de evoluţie	16% — prin progresia tumorii şi infiltrarea organelor vitale
	10% — insuficienţă renală cronică
	14% — septicemii cu bacterii variate
26% din bolnavi decedează în faza acută de evoluţie a bolii	6% — insuficienţă renală
	13% — prin progresia tumorii şi infiltrarea organelor vitale
	9% — ssepticemii cu germeni variaţi
	5% — apariţia unei leucemii acute mieloblastice sau monocitare
23% din pacienţi decedează prin afecţiuni legate de vârstă	— infarct miocardic acut
	— boală cronică pulmonară
	— diabet zaharat decompensat
	— accident vascular cerebral
	— tulburări de ritm cardiac

Mielomul multiplu, indiferent de tipul de imunoglobulină secretată, poate beneficia după o chimioterapie intensivă și o remisiune hematologică, de hetero sau autotransplantul de măduvă osoasă.

VARIANTE DE MIELOM MULTIPLU

A. **Mielomul asimptomatic** („smoldering"). Este caracterizat printr-un procent de celule mielomatoase peste 10%, în măduva osoasă și o cantitate mai mare de 3 g/dl de proteină monoclonală (componenta M) în ser, în absența unor simptome de boală. Mulți bolnavi pot avea o proteină M în urină și în același timp o hipogamaglobulinemie pusă în evidență la electroforeză. În sângele periferic nu există celule plasmocitare atopice, nu există anemie, leziuni litice osoase, hipercalcemie sau insuficiență renală. Acești pacienți sunt urmăriți atent perioade lungi de timp și nu se intervine cu tratament decât în momentul în care boala devine simptomatică.

B. **Leucemia cu plasmocite.** Este o variantă a mielomului multiplu, în care se descriu în sângele periferic mai mult de 20% celule mielomatoase — plasmocite maligne. O parte din bolnavi au de la debut tabloul leucemic ; restul de pacienți se prezintă inițial cu manifestările mielomului clasic și dezvoltă ulterior în stadiul terminal al bolii leucemie cu plasmocite.

Se indică tratament cu melphalan, vincristin, methotrexat, prednison, conform schemelor folosite în MM clasic.

Leucemia acută cu plasmocite, fiind stadiul terminal al mielomului multiplu, nu va răspunde însă la nici o încercare de tratament agresiv. Prognosticul acestor cazuri este foarte sever.

C. **Mielomul multiplu nesecretor.** La un procent de 1% din bolnavii cu mielom multiplu, componenta M nu este pusă în evidență nici în ser, nici în urina din 24 h. În măduva osoasă a acestor pacienți se descriu celule de talie mare, cu citoplasmă polimorfă cu zone albastru-violacee, cu nucleoli giganți, posibil celule monoclonale mielomatoase. Diagnosticul bolii se con-

firmă prin identificarea unei imunoglobuline monoclonale în citoplasma acestor celule, folosind imunoperoxidaza și imunofluorescența. Pacienții pot avea o parte din simptomele mielomului multiplu clasic : anemie, leucopenie cu neutropenie, dureri osoase, hiperuricemie constantă cu valori peste 10 mg%, fosfataza alcalină serică crescută. Electroforeza indică o hipergamaglobulinemie moderată în comparație cu cea descoperită în mielomul multiplu clasic. Evoluția acestor cazuri este mai lungă decât la pacienții cu mielom multiplu clasic. Se indică tratamentul cu melphalan sau endoxan în doze mai puțin agresive, uricozurie și androgeni de sinteză.

D. **Mielomul multiplu osteosclerotic** este o formă de mielom caracterizat prin prezența de celule plasmocitare sub 5% în măduva osoasă, față de 10% în mielomul multiplu clasic, prin leziuni osteosclerotice (pot exista și rare leziuni osteolitice) și prin gamopatie monoclonală. În varianta de mielom multiplu osteosclerotic se constată adenopatie, iar aspectul histologic este caracteristic ; hiperplazia foliculilor limfatici și a vaselor, cu o infiltrație de tip tumoral, cu plasmocite care se dovedesc a fi monoclonale. Această variantă este prezentă la o vârstă mai tânără decât mielomul multiplu (media 51 ani). Tabloul histologic se asociază cu o polineuropatie senzitivo-motorie demielinizantă proprie (se exclud amiloidoza și cauzele de compresie sau infiltrație).

În aceeași entitate de mielom multiplu osteosclerotic și cu polineuropatie se include și un sindrom mult mai complex denumit „POEMS" polineuropatie senzitivomotorie, organomegalie (hepatomegalie, splenomegalie, adenopatie), endocrinopatie (hipogonadism și hipotiroidism), gamopatie monoclonală (tip IgA lambda sau tip IgG lambda) și modificări caracteristice ale pielii. Deși acești bolnavi, așa cum arată definiția, au plasmocite în proporție de numai 5% în măduvă, prezintă infiltrație plasmocitară în celelalte organe și leziuni osoase de tip osteosclerotic. Este un aspect clinic mult mai complex al mielomului multiplu osteosclerotic cu polineuropatie. Este discutabil dacă sunt 2 forme distincte de evoluție a mielomului multiplu osteosclerotic : una cu adenopatie și polineuropatie, cealaltă complexă cu polineuropatie, oganomegalie, disfuncție glandulară, gamopatie monoclonală și modificări cutanate. Astăzi, se consideră că distincția este artificială. Modificările cutanate din sindromul „POEMS" sunt dintre cele mai evidente clinic : hiperpigmentație, hipertrichoză, îngroșarea tegumentului, fenomenul Raynaud, hippocratism al degetelor și uneori fenomene de „flushing" (eritem al feței). Modificările tegumentelor pot fi uneori confundate cu sclerodermia.

Menționăm în continuare anomaliile hematologice din mielomul multiplu osteosclerotic :

— trombocitoza prezentă la 76% din bolnavi — poate explica evenimentele trombotice ;
— policitemia în 37% din cazuri ;
— anemia — în 11% din cazuri ;
— leucocitoza (peste $10 \times 10^9/l$) în 24% din cazuri ;
— VSH crescut la 16% din cazuri.

În lichidul cefalorahidian proteinele sunt constant crescute peste 45 mg/dl. Hipercalcemia și insuficiența renală sunt rare.

O primă indicație de tratament este iradierea, care poate îmbunătăți starea clinică, durerile osoase, dar nu prelungește durata de viață. Chimioterapia și plasmafereza s-au dovedit a fi fără beneficiu. Durata de viață în

ansamblu, pe un lot de 38 de bolnavi a fost de 97 luni, comparativ cu media de 30—35 luni în cazurile de mielom multiplu clasic. Cauzele de deces la acești bolnavi, cu o evoluție mai neobișnuită a mielomului, au fost leucemia acută mieloblastică, accidentele trombotice cerebrale, septicemii cu germeni gram negativi, insuficiență hepatică.

E. **Mielomul multiplu solitar al osului** (plasmocitomul solitar al osului). Diagnosticul este confirmat prin evidențierea unei zone micronodulare, cu plasmocite, la nivelul măduvei osoase, care în rest nu este infiltrată. Această zonă reprezintă singura leziune de tip mielomatos. Leziunea poate fi numai la nivelul calotei, a humerusului, femurului sau a unui corp vertebral. Lipsesc celelalte criterii cardinale ale mielomului multiplu : componenta M din ser și urină sau leziunile litice caracteristice. Foarte rar, mielomul multiplu solitar (plasmocitomul solitar al osului) poate prezenta o proteină M, monoclonală, dar iradierea tumorii duce la dispariția acestei gamopatii monoclonale. Evoluția este benignă și mult timp localizată. Numeroși pacienți transformă acest tip de boală în mielom multiplu.

F. **Plasmocitomul extramedular.** Tumorile cu plasmocite pot avea multiple localizări, cele mai frecvente sunt la nivelul căilor respiratorii : cavitatea nazală, sinusurile nazale și laringele.

De fapt, tumora se poate dezvolta în orice țesut : plămân, pleură, masă musculară.

Obișnuit, există fie gamopatie monoclonală în ser, fie numai lanțuri ușoare în urină. În unele cazuri este posibil să detectăm ambele anomalii.

Dacă regiunea poate fi abordată chirurgical, se practică excizia tumorii urmată de iradiere. Recăderea se face prin apariția tumorilor cu plasmocite maligne în alte organe, sau prin transformarea în mielom multiplu.

Boala Waldenström

DEFINIȚIE

Boala Waldenstrom reprezintă o proliferare malignă a limfocitului B, care secretă o cantitate mare de imunoglobulină monoclonală de tip IgM. Celulele maligne au citoplasmă bazofil-violacee, plasmocitoidă ; ele infiltrează toate țesuturile, dar în special măduva osoasă ; splina, ficatul, țesutul limfatic asociat tractului gastro-intestinal și respirator.

Imunoglobulina IgM este de tip monoclonal, cu lanțuri ușoare de tip kappa, în 80% din cazuri. Prezența ei în cantitate mare (peste 3 g/dl) produce un sindrom de hipervâscozitate care explică majoritatea manifestărilor clinice.

Etiologia acestei gamopatii monoclonale maligne de tip OgM nu este cunoscută. Totuși, boala pare a fi mai frecventă în anumite familii, sau la pacienții care în anamneză recunosc o infecție virală. A fost descrisă în 1944 de Waldenström în orașul suedez Malmö, cu o populație mai restrânsă și stabilă.

DATE CLINICE

Incidența maximă a bolii este la vârste mai înaintate: între 60—70 ani. Este mai frecventă la bărbați decât la femei.

Debutul este insidios în majoritatea cazurilor. Pacienții acuză o astenie neobișnuită, pierdere în greutate, o stare de rău general, cefalee, tulburări de vedere, amețeli.

La examenul fizic, pacientul, cu un aspect suferind, este palid, uneori subicteric și chiar cu elemente peteșiale, pe tegumente. De obicei, vom descoperi adenopatie generalizată, cu ganglioni de talie mică sau medie și hepatosplenomegalie moderată (85%). Pacientul are neuropatie periferică, destul de frecvent. Explicația constă în faptul că imunoglobulina IgM monoclonală are specificitate pentru o glicoproteină asociată cu mielina, ceea ce duce la o boală demielinizantă gravă a sistemului nervos periferic. Bolnavii pot prezenta și o surditate care se instalează brusc și care se datorează hipervâscozității sanguine din artera aparatului cohlear.

La examenul fizic complet putem găsi semnele unei afectări pulmonare, manifestată prin infiltrate izolate sau confluente și pleurezie. Malabsorbția este un aspect pe care-l găsim descris și de Waldenström în cazurile inițiale, la care diareea este prezentă la 1 din 3 cazuri. Vasele limfatice din structura tractului gastro-intestinal sunt obstruate de depozite de macroglobuline (limfangiectomie).

De asemenea, macroglobulina monoclonală poate fi depusă la nivelul vilozităților intestinului subțire cu modificarea structurii normale și a funcțiilor lor. Manifestările renale sunt mult mai rare, mai ales dacă comparația se face cu mielomul multiplu. Atunci când apar se datorează uropatiei hiperuricemice.

Un procent mic din pacienții cu boală Waldenström pot dezvolta amiloidoză. Examenul fizic va descoperi macroglosie și aspectul hippocratic al degetelor.

EXAMENE DE LABORATOR

Dacă bănuim o boală Waldenström și pacientul are manifestări de tip Raynaud sau pareze tranzitorii, este posibil să fie prezente crioimunoglobulinele. În aceste condiții, acul, seringa și lamele pentru frotiuri vor fi încălzite în prealabil.

Hemograma descrie o anemie constantă, normocromă sau hipocromă (90%) cu valori medii (8 g—6 g/dl) sau mai scăzute (5 g/dl). Pe frotiu se remarcă dispoziția în fișicuri a hematiilor. Numărul de leucocite este de obicei normal, dar poate fi și sub 40×10^9/litru (4 000/mm^3). În formulă se constată o moderată limfocitoză. Numărul de trombocite este de asemenea normal sau scăzut.

Puncția sternală extrage un suc medular sărac în celularitate, de aceea se completează cu biopsia de măduvă din creasta iliacă. În majoritatea cazurilor, măduva osoasă este hipocelulară, infiltrată în procent mare (peste 50%) cu limfocite de talie mică, cu citoplasmă intens albastră (plasmocitoidă).

Dintre datele de laborator, reținem posibilitatea apariției anemiei hemolitice autoimune cu anticorpi la rece, cu testul Coombs pozitiv. În 10% din cazuri vor fi prezente crioimunoglobuline mixte (IgM IgG, IgM—IgA).

Imunograma efectuată va arăta prezența unei gamopatii monoclonale de tip IgM, în special cu lanțuri kappa (peste 3 g/dl). Aceste date obiective ne obligă să determinăm vâscozitatea relativă a serului, care dacă este crescută, va susține diagnosticul de sindrom de hipervâscozitate.

Examenul fundului de ochi arată un aspect caracteristic pentru sindromul de hipervâscozitate ; hemoragii, exusudate și congestie venoasă cu segmentarea vasculară. Examenul trebuie repetat după ședințele de plasmafereză, care pot influența aceste modificări.

La examenul obișnuit al sedimentului urinar se poate constata uneori hematurie. Proteinele Bence-Jones sunt prezente în 50% din cazuri.

Spre deosebire de mielomul multiplu, radiologia nu aduce argumente pentru diagnostic. Se va descrie o osteoporoză generalizată.

Diagnosticul diferențial se face cu mielomul multiplu cu secreție de tip IgM, cu leucemia limfatică cronică, cu limfomul malign nehodgkinian și cu gamopatiile monoclonale benigne cu IgM.

TRATAMENT

Tratamentul de elecție este plasmafereza (dacă starea bolnavului o permite), până se ajunge la un indice de vâscozitate apropiat de valoarea normală (1,4—1,8). Se mai poate încerca tratamentul cu leukeran (clorambucil) 5 mg/zi sau cu ciclofosfamidă 50 mg/zi oral.

Dacă pacientul are anemie (în mod obișnuit sub 8 g%), iar funcțiile vitale pot fi afectate, se indică perfuzia cu masă eritrocitară. La pacienții cu boală Waldenström, pot să apară la debut sau în cursul evoluției, crize brutale de hemoliză intravasculară. În aceste situații se indică : corticoterapie, administrare de acid folic, vitamina B_{12}, perfuzii cu masă eritrocitară. În funcție de valoarea acidului uric seric se va administra allopurinol (millurit).

De asemenea, se recomandă prescrierea de antibiotice cu spectru larg, deoarece pacienții fiind vârstnici și imunodepresați, pot face ușor infecții intercurente letale. Trebuie să avem în vedere și celelalte boli aferente vârstei : insuficiența cardiacă, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială.

Media de viață de la diagnostic este de 3 ani, dar, ca în toate bolile, există perioade mult mai lungi de supraviețuire.

Boala lanțurilor grele

BOALA LANȚURILOR GRELE DE TIP GAMMA (γ)

Este un sindrom limfoproliferativ în care se produc lanțuri grele de tip γ, cu o pierdere importantă de aminoacizi.

Incidența maximă a acestei boli este de 60 ani, deși poate fi întâlnită și înainte de vârsta de 20 de ani. Boala are o evoluție complexă, de la o formă asimptomatică la o variantă limfoproliferativă agresivă.

La examenul fizic toți pacienții prezintă adenopatie și în 60% din cazuri hepato-splenomegalie.

Hemograma arată anemie moderată (10 g/dl), normocromă, la 80% din pacienți.

Electroforeza proteinelor are un aspect normal. Imunoelectroforeza poate izola aceste lanțuri grele în exces.

Nu se indică tratament pentru formele asimptomatice. În formele limfoproliferative agresive se recomandă o cură cu ciclofosfamidă, vincristin, prednison. Dacă nu se obține un răspuns bun, tratamentul se completează cu doxorubicină.

BOALA LANȚURILOR GRELE DE TIP ALFA (α)

Este o boală limfoproliferativă malignă în care limfocitul B secretă în exces lanțuri grele de tip alfa.

Incidența maximă a bolii este la oamenii tineri (20—30 ani), în special bărbați. Cele mai multe cazuri sunt în bazinul mediteraneean.

Adenopatiile sînt frecvente, în special cele localizate subdiafragmatic și retroperitoneal. Infiltrația cu limfocite B a tubului digestiv explică sindromul sever de malabsorbție cu pierdere în greutate, și steatoree, prezent la majoritatea bolnavilor.

Electroforeza proteinelor serice este normală la o parte din bolnavi, dar ea poate arăta o creștere a fracțiunii α_2 și β. Proteinuria Bence-Jones nu se observă.

Tratamentul este complex, datorită sindromului sever de malabsorbție care domină tabloul clinic. Se indică un tratament suportiv, completat cu antibiotice și cu asocieri de chimioterapice (ciclofosfamidă, prednison și melphalan). Majoritatea cazurilor au un prognostic foarte sever, durata de viață de la stabilirea diagnosticului nedepășind 2—4 ani.

BOALA LANȚURILOR GRELE DE TIP MU (μ)

Este o gamopatie monoclonală rară. La examenul fizic se constată adenopatie și eventual hepatosplenomegalie. Electroforeza proteinelor arată în aceste cazuri o marcată hipogamaglobulinemie. În urină, la 75% din bolnavi este prezentă proteina Bence-Jones.

Evoluția este variabilă, corticoterapia și agenții citotoxici amintiți în celelalte două tipuri de gamopatii monoclonale pot produce un oarecare beneficiu.

Gamopatii monoclonale benigne

Sunt sindroame caracterizate prin prezența unei componente monoclonale M, în absența unei proliferări neoplazice a limfocitului B.

Astfel, sunt excluse din definiție, neoplaziile țesutului limfatic (leucemii, limfoame) nu însă și gamopatiile care apar în tumorile maligne ale altor or-

gane. În ultimele cazuri, termenul de „benign“ se referă la comportamentul plasmocitelor care secretă globulinele monoclonale și nu la celulele tumorale.

Componentele monoclonale benigne pot aparține oricărei clase de imunoglobuline și din punct de vedere imunochimic, nu pot fi diferențiate de proteinele similare care apar în plasmocitoamele maligne.

Gamopatiile monoclonale benigne au incidența maximă la oamenii în vârstă : 3% la vârsta de 70 de ani, 10% la indivizii de 80 de ani. Incidența generală în populație, la adulții de vârstă medie, este de 01—1%.

Particularitățile acestor sindroame sunt :

1. Absența leziunilor osteolitice

2. Prezența unor nivele relativ joase de imunoglobuline monoclonale (2 g/dl), care rămân stabile pentru perioade lungi de timp.

3. Absența lanțurilor ușoare din urină, sau prezența lor în concentrații foarte scăzute (500 mg/zi).

4. Valori normale pentru celelalte clase de imunoglobuline, în afara imunoglobulinei monoclonale.

5. Prezența de plasmocite cu aspect morfologic normal în procent de 5—10% în măduva osoasă (în unele cazuri poate exista o ușoară plasmocitoză).

6. Absența semnelor de insuficiență medulară (concentrație normală a hemoglobinei, număr normal de leucocite și trombocite).

Clinic, bolnavii pot fi asimptomatici sau pot suferi datorită neoplaziilor, infecțiilor sau bolilor autoimune asociate (vezi tabelul 10.10).

Tabelul 10.10

Gamopatii monoclonale benigne

1. Gamopatii monoclonale benigne asimptomatice (de tip IgG, IgA sau IgM)
2. Gamopatii monoclonale simptomatice
   — neoplazii : de colon, vezica biliară, prostată, plămân
   — infecții : tuberculoza, infecția cu citomegalovirus
   — boli hepatice : hepatita cronică activă, ciroza hepatică
   — boli de colagen : lupusul eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă, sclerodermie, vasculite necrozante
   — boli diverse : sarcoidoza, fibroza pulmonară, miastenia gravis, boala Gaucher, anemia Biermer, anemia hemolitică cronică cu aglutinine la rece, osteoporoza severă (pseudomielom)
3. Gamopatie pseudoclonală
   — anemia feriprivă cu hipertransferinemie

Prognosticul acestor cazuri este bun, numai 10% din indivizii cu gamopatie monoclonală benignă se transformă în mielom multiplu, macroglobulinemie Waldenström sau limfoame nehodgkiniene, după o perioadă de 20 de ani de urmărire. Cauza de deces este legată, de obicei, de o boală a vârstei : infarct miocardic, insuficiența cardiacă cu tulburări de ritm, infecții intercurente.

Nu există o formă specifică de tratament, pentru a inhiba secreția benignă a imunoglobulinei monoclonale. Importanța este însă urmărirea acestor pacienți pentru perioade lungi de timp.

Crioglobulinemiile

Crioglobulinemiile sunt imunoglobuline serice care precipită la frig (4°C) și se redizolvă la încălzire, întâlnite frecvent în boli autoimune, infecții virale, bacteriene sau parazitare, în hemopatii maligne, dar, în titruri mici și la oamenii sănătoși.

Din punct de vedere imunochimic, crioglobulinele sunt de trei tipuri (vezi tabelul 10.11).

Tabelul 10.11

Clasificarea crioglobulinelor (Lightfood, 1981)

Tipul I — simplu, monoclonal:
1. Asociat cu mielomul multiplu
2. Asociat cu limfoame
3. Asociat cu macroglobulinemia Waldenström
4. Esențial

Tipul II — mixt (complex FR-IgG) cu factori reumatoizi monoclonali (IgM, IgG sau IgA)
1. Asociat cu sindroame limfoproliferative
2. Asociat cu sindroame mieloproliferative
3. Esențial

Tipul III — mixt (complex FR-IgG) cu factori reumatoizi policlonali (IgM, IgG sau IgA)
1. Asociat cu boli cronice
2. Asociat cu infecții
3. Asociat cu boli autoimune
4. Esențial

— tipul I — simplu, monoclonal — reprezentat de o imunoglobulină monoclonală (IgM sau IgG, mai rar IgA și excepțional proteina Bence-Jones);

— tipul II — mixt — având o imunoglobulină monoclonală (IgM, IgG sau IgA) cuplată cu o imunoglobulină IgG policlonală;

— tipul III — mixt policlonal — în compoziția sa fiind una sau mai multe clase de imunoglobuline policlonale și, deseori, compuși non-imunoglobulinici, cum ar fi componente ale complementului sau lipoproteine.

Crioglobulinele mixte ar putea fi diferiți anticorpi față de anumite antigene sau factori reumatoizi complecși policlonali, legați cu IgG la un antigen.

Tipul III de crioglobulinemie apare la 50% din bolnavi și în majoritatea cazurilor este secundar unor afecțiuni variate.

Dintre afecțiunile care acompaniază crioglobulinemiile mixte secundare se pot cita:

— boli ale țesutului conjunctiv: lupusul eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă, poliarterita nodoasă, sindromul Sjögren;

— boli infecțioase: endocardite bacteriene subacute, glomerulonefrita poststreptococică, mononucleoza infecțioasă, infecții cu virusul citomegalic și virusul hepatitei B.

Alte afecțiuni cronice: sarcoidoza, rectocolita ulceroasă, hepatopatii cronice.

Determinarea actuală a criglobulinelor se face prin imunoelectroforeză, care apreciază numărul și mobilitatea constituenților crioprecipitatului. Completată cu dozări imunoclinice, metoda poate preciza caracterul clonal al crioglobulinemiei.

Crioproteinele diferă de proteinele necrioglobulinemice prin compoziția de carbohidrați, în special acidul sialic. Acest defect are ca rezultat crioprecipitabilitatea. Evenimentul ar putea fi de asemenea explicat prin acțiunea muramidazei din microorganisme.

Crioglobulinemia poate fi asimptomatică, dar ea poate fi responsabilă de un tablou clinic ale cărui simptome sunt corelate cu tipul imunochimic. În general, crioglobulinemiile monoclonale cu titru mare preced sau apar în cadrul unor hemopatii maligne. Tipul III de crioglobulinemie este în majoritatea cazurilor asimptomatic : 75% din crioglobulinemiile esențiale aparțin acestui tip, dar în egală măsură este adevărat ca majoritatea crioglobulinelor mixte policlonale sunt secundare unei boli și crioglobulinemia se poate exprima printr-un sindrom similar cu tabloul de vasculită sistemică.

Crioglobulinemiile de etiologie incertă sau greu precizabilă trebuie urmărite periodic, deoarece o bună parte din ele sunt tranzitorii. Dacă se adaugă prezența criofibrinogenului, semnificația acestei asocieri este de afectare policlonală, benignă.

Baza histopatologică a manifestărilor clinice specifice crioglobulinemiei este reprezentată de un fenomen inflamator care afectează peretele capilarelor, arteriolelor și uneori ale arterelor de calibru mic sau mediu. Examenul morfopatologic pune în evidență coexistența la nivelul aceleiași secțiuni vasculare a unui dop de crioproteine corespunzător leziunii endoteliale, îngroșarea membranei bazale, necroza fibrinoidă a peretelui vascular și infiltrat perivascular.

Vasculita imună din crioglobulinemia mixtă esențială ar putea fi explicată astfel : la un individ cu o predispoziție genetică, caracterizată prin determinarea HLA, o agresiune din mediul înconjurător modifică echilibrul între populația T helper și T supresoare, ducând la apariția, prin fenomenul de translație, a unei clone de tip B „aberante“ care secretă imunoglobuline ce se comportă diferit de imunoglobulinele normale, probabil printr-un conținut redus de acid sialic. Aceste imunoglobuline se cuplează prin fragmentul F (a, b) 1 cu o altă imunoglobulină, realizând crioimunocomplexe care pot avea uneori activitate de factori reumatoizi. Aceste criocomplexe vor activa pe cale clasică și pe cale alternă cascada complementului, se vor cupla cu fibronectinul plasmatic, realizând criogenul, fond imun al sindromului de hipervâscozitate sanguină. Criogelul va fi epurat de sistemul monocimacrofag prin intermediul receptorului Fc. Dacă acest receptor este absent, anormal sau celula macrofagă este blocată, cantitatea de criogel se depune pe suprafața celulei endoteliale. Celula endotelială va secreta complexul „FVIII + FW (Willebrand), care promovează activarea trombocitului, cu eliberarea unor substanțe ce vor activa proteazele inflamatorii. Declanșarea inflamației acute sub acțiunea criogelului este facilitată de prezența complementului activat în criocomplex. Procesul de inflamație acută va diseca enzimatic bariera endotelială și membrana bazală și astfel criocomplexele se vor depune în zona subendotelială, unde vor activa fibronectinul tisular secretat de aceeași celulă endotelială. Fibronectinul activat își va desfășura receptorii pentru fibroblast și colagen. Aceste structuri mobilizate la locul inflamației vor realiza o

reparație imperfectă a ferestrei vasculare, fiind vorba de o proliferare de tip aderant. Astfel, se va antrena, pe de o parte, o reacție inflamatorie endotelială și, pe de altă parte, un manșon perivascular format din fibroblaști de colagen, rezultatul fiind obstrucția vasculară, cu ischemie consecutivă (vezi fig. 10.2).

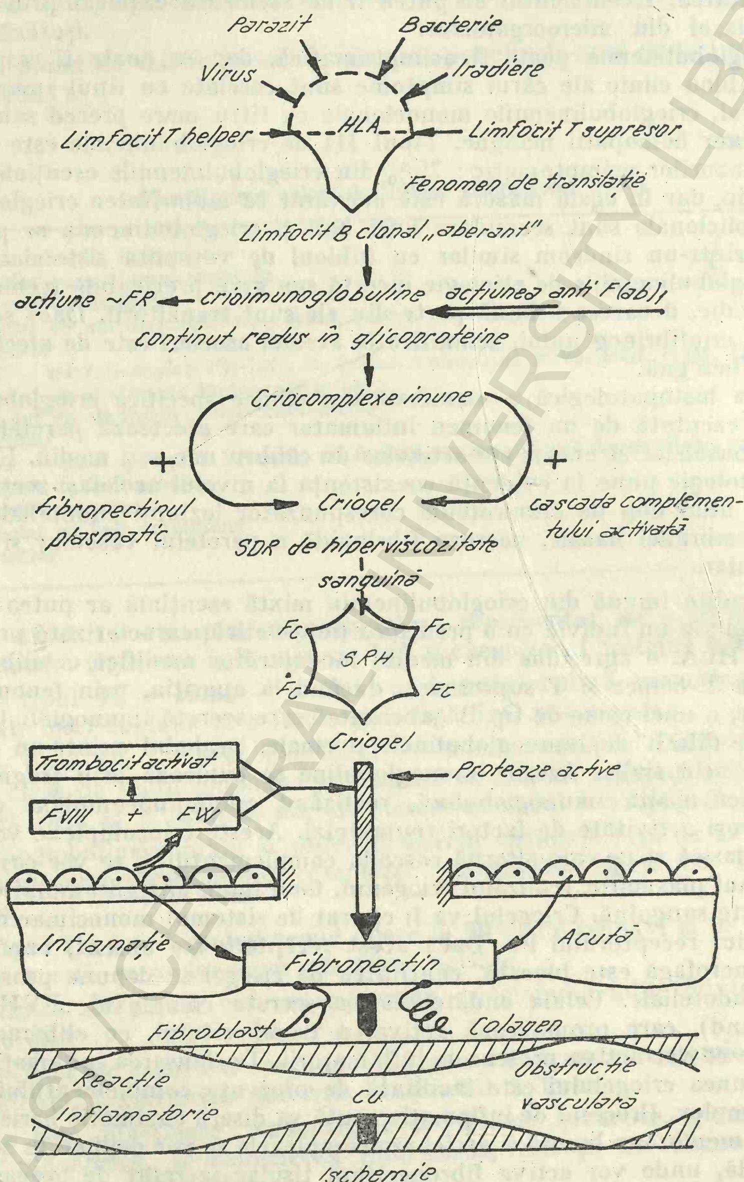


Fig. 10.2 — **Mecanismul ipotetic de explicare a manifestărilor clinice în crioglobulinemie.**

Tabloul clinic este polimorf și depinde de întinderea și de calibrul vaselor interesate, cu observația că în afară de mediatorii inflamației, apăruți în prezența crioglobulinelor, operează și efectul reologic.

Manifestările din crioglobulinemie pot fi grupate astfel :

— cutanate : fenomene Raynaud, purpura vasculară sub formă de peteșii și uneori cu aspect necrotic, urticarie, eritem papulos, livedo reticuaris, ulcere gambiere, gangrenă ;

— artralgii, artrite ;

— cardiace : infarct miocardic, pericardită ;

— pulmonare : hemoptizii, pleurezie ;

— hepatosplenomegalie, teste hepatice pozitive ;

— renale : proteinurie, insuficiență renală, hipertensiune arterială ;

— nervoase : neuropatie periferică, senzitivo-motorie, pareze faciale ;

— stări febrile, herpes recidivant.

Tratamentul vasculitelor crioglobulinemice este pe cât de variat pe atât de relativ ca eficiență. Nifedipina constituie un tratament excelent pentru vasospasticitate. Hidroxiclorochina în doze de 100—250 mg/zi este deseori benefică, în special în cazurile benigne. Colchicina în doze de 0,1—1 mg/zi, este în special recomandabilă când sunt semne de posibilă evoluție sclerodermică. Corticosteroizii și imunosupresoarele (ciclofosfamida, azathioprina) sunt indicate în formele severe. În cazurile foarte grave se recurge la plasmafereză, cu rezultate încurajatoare.

Amiloidoza

DEFINIȚIE

Amiloidoza este un termen care se referă la un grup de boli caracterizate prin acumularea extracelulară a unui material fibrilar, în diferite țesuturi ale organismului.

Numele de „amiloid" a fost dat de Virchow în 1850, care a considerat că depozitele tisulare amorfe, eozinofilice, ar fi alcătuite din polizaharide sau din substanțe asemănătoare cu amidonul, pe baza culorii obținute în prezența soluției Lugol și acidului sulfuric.

În ultimii 15 ani, studiile secvențelor de aminoacizi au arătat că amiloidul este constituit din câteva proteine distincte. Fiecare proteină aparține unei anumite forme clinice a bolii. Pe lângă aceste diferențe, toate tipurile de amiloid au următoarele caracteristici comune :

a) la microscopul cu lumină polarizată, după colorația cu roșu de Congo, emit o fluorescență verzuie ;

b) la microscopul electronic apar constituite din 2 structuri : o componentă fibrilară majoră și una minoră care are aspectul unui pentamer cu o excavație centrală (componenta P).

Pe secțiune, fibrilele au un diametru de aproximativ 100 Å ; sunt rigide și liniare. Componenta P este identică din punct de vedere fizicochimic în toate variantele de amiloid.

c) fibrilele, indiferent de natura chimică, au un aspect B-pliat caracteristic în difracția razelor X.

Depozitele de amiloid pot fi localizate în orice țesut dar numai extracelular. Simptomatologia clinică depinde de cantitatea de amiloid acumulată și de sediul depozitării. Evoluția naturală a amiloidozei este puțin cunoscută și uneori diagnosticul clinic este stabilit într-o fază avansată a bolii.

Incidența bolii în populație este greu de precizat datorită polimorfismului clinic al amiloidozei. După datele de histopatologie obținute la necropsie, incidența este de 0,1—0,5%, dar poate să crească mult după vârsta de 70 de ani, dacă ne referim strict la depozitele mici de amiloid din creier, inimă, pancreas, splină.

ETIOLOGIA ȘI CHIMIA AMILOIDULUI

Etiologia este necunoscută. Amiloidul poate fi eliberat din depozitele tisulare prin extracția cu apă distilată. Această observație a permis analiza chimică a fibrilelor obținute din numeroase preparate de amiloid. La rândul lor, studiile au stat la baza clasificării biochimice a amiloidozei (vezi tabelul 10.12).

Tabelul 10.12

Clasificarea biochimică și clinică a amiloidozei

Tipul biochimiei	*Forma clinică*	*Precursori, cunoscuți*
AL	1. Primară, idiopatică	Porțiunea variabilă (V_L) a lanțurilor ușoare tip kappa sau lambda
	2. Mielomul multiplu	
AA	3. Secundară reactivă	Proteina serică SAA
AF	4. Heredofamilială	Prealbumina
AE	5. Localizată Focal : piele, plămân	Calcitonina poate fi un precursor
	Focal : endocrin, tiroida (carcinomul medular, tiroidian)	—
AS	6. Senilă Cardiac	Transthyretina și factorul natriuretic atrial
	Sistemul nervos central	Beta proteina (A_4) în boala Alzheimer
AH	7. Hemodializa cronică	$Beta_2$ microglobulină

Fibrilele de amiloid purificate sunt proteine, care apar prin proteoliza unor precursori serici solubili. Analiza secvenței aminoacizilor a arătat că porțiunea variabilă (V_L) a lanțului ușor din imunoglobuline constituie proteina fibrilelor din amiloidul primar sau din amiloidul asociat cu mielomul multiplu. Lanțurile ușoare din imunoglobulină (proteina Bence-Jones) sunt fie kappa, fie lambda (AL_K sau Al_λ). Ele au o greutate moleculară care variază între 5 000 și 25 000 daltoni.

În amiloidoza secundară este prezentă o altă proteină care nu are nici o legătură cu imunoglobulinele. Această proteină unică, amiloidul AA are o greutate moleculară de 8 500 daltoni și este formată din 76 de aminoacizi. Precursorul amiloidului AA este proteina serică SAA.

Amiloidul familial AF este o proteină constituită din 127 aminoacizi și au drept precursor o prealbumină.

Amiloidul asociat cu depunerea în organe endocrine (AE), poate avea un precursor calcitonina, iar amiloidul din hemodializa cronică (AH) B_2 microglobulină.

PATOLOGIA AMILOIDULUI

Amiloidul, proteină fibrilară, extracelulară, se prezintă ca o substanță amorfă, eozinofilică, hialină cu distribuție ubicuitară. Când depunerea de amiloid este în cantități mici, nu se observă anomalii macroscopice deosebite, ale organului. Când amiloidul se depune în cantitate mare, organul afectat are o consistență fermă ca de „gumă“, cu un aspect cerat, de culoare cenușie sau roz pal. Organomegalia, în special la nivelul ficatului, splinei sau inimii, este aspectul care impresionează la primul examen macroscopic. Alte modificări evidente, la examenul macroscopic sunt variabile și depind de prezența nodulilor locali de amiloid.

Colorația cu roșu Congo este cea mai răspândită și utilă colorație pentru punerea în evidență a amiloidului. Secțiunile colorate, examinate la microscopul cu lumină polarizată, au o fluorescență verde „ca de măr“. Cu eozină și hematoxilină, ele vor avea o culoare roz, iar cu metil-violet sau metil-violet cristal, culoarea secțiunilor modifică de la violet la roz. Această metacromazie obținută cu colorațiile speciale menționate și în primul rând cu roșu de Congo, permite o prezentare a aspectului polimorf întâlnit de histopatolog, când examinează țesuturile cu depuneri de amiloid. El va remarca faptul că depozitele de amiloid sunt extracelulare, cu o predispoziție perivasculară.

— În inimă : depozite focale, sau difuze în interstițiu ; perivascular în miocard, endocard și epicard.

— În rinichi : depozite mai ales la nivelul glomerulului. Se descrie în interstițiu, peritubular și perivascular. În medulara renală se observă dilatații tubulare cu cilindri numeroși sub formă de aglomerare.

— La nivelul tractului gastro-intestinal : afectează tot tubul digestiv, depozitele de amiloid sunt perivasculare, sau difuze în submucoasă, în musculara mucoasei și în subseroasă. Sunt afectate și vezicula biliară și pancreasul.

— În ficat : depozitele pot fi limitate perivascular, dar cel mai frecvent sunt dispuse difuz, între celulele Kupffer și celulele parenchimatoase.

— În sistemul nervos : depozite de amiloid la nivelul nervilor periferici, în sistemul nervos simpatic, în plăcile senile și perivascular (angiopatia „congofilă“ în SNC).

— Ochi : depozite în orice porțiune a orbitei, în umorile vitroase și în cornee.

— Căile respiratorii : depozite focale traheo-bronșice sau în parenchim : poate exista un infiltrat masiv alveolar.

— Tegumentele : depozite cutanate dispersate : zone afectate alternând cu zone indemne. Sunt infiltrate și glandele sudoripare și foliculii firului de păr, țesutul adipos.

— Limba : poate fi infiltrată cu depozite numeroase.

— Splina : depozite de amiloid în regiunea perisinusoidală sau difuz, desființând structura foliculară sau vasculară.

— Alte organe : măduva osoasă, glanda suprarenală, tiroida, sinoviala.

Componenta P este un marker al amiloidului, este un component secundar, cu totul deosebit de fibrilele de amiloid. Se marchează cu iod radioactiv. La microscopul electronic este descrisă ca având o structură pentagonală, cu un diametru de 90 Å pe secțiune.

Nu are nici o legătură cu afinitățile tinctoriale ale amiloidului. Structura în aminoacizi este diferită de amiloid. Componenta P se atașează de fibrilele de amiloid după un anumit model dependent de prezența Ca^{++}. Posedă proprietăți antigenice identice cu un component normal al plasmei care migrează la imunoelectroforeză ca o alfaglobulină. Are multe asemănări biochimice și ultrastructurale cu proteina C reactivă dar aceasta, are 50% din greutatea moleculară a componentei P.

IMUNOBIOLOGIA AMILOIDULUI

În cazul amiloidului AL (primar) secreția proteinei este atribuită limfocitelor B, clonale, aceste lanțuri vor fi clivate de enzimele macrofagului. În amiloidoza din procesele inflamatorii și infecțioase, interleukina-1 stimulează celula hepatică și ea va produce o cantitate crescută de SAA, care va fi parțial degradată de monocite sau de o enzimă aflată pe suprafața leucocitelor ; astfel se formează AA secundar. Mai există și alte forme de amiloid, spre exemplu : cel legat de $Beta_2$ microglobulina. Alte proteine amiloidogenice sunt : transtheretinul, peptida natriuretică atrială, sau secreția carcinomului medular-tiroidian.

Astăzi se consideră că formarea în exces a amiloidului ar fi secundară (în parte) unei citokine, factorul stimulator al amiloidului, a cărui dereglare funcțională ar putea explica producerea multor tipuri de amiloid.

MANIFESTĂRILE CLINICE

Manifestările clinice sunt variate și depind atât de organul afectat, cît și de extinderea infiltrației.

Manifestările renale. Afectarea tenală poate determina o proteinurie ușoară sau tabloul clasic de nefroză. În general, leziunea renală nu este reversibilă și insuficiența renală cronică poate fi cauza principală a desenului la pacienții cu amiloidoză sistemică. Evoluția leziunii renale este insidioasă și greu de prevăzut când apare insuficiența renală. Într-o serie de cazuri, durata de supraviețuire a fost de 29 luni, de la data diagnosticului. Astăzi, transplantul renal, hemodializa cronică au ameliorat prognosticul amiloidozei renale.

Hipertensiunea arterială este foarte rară și numai în cazurile cu o evoluție lungă. Se reține posibilitatea trombozei venei renale și a acidozei tubulare. Amintim că amiloidul poate infiltra sub formă localizată ureterul și vezica urinară.

Manifestările hepatice. Hepatomegalia este un aspect comun, dar în contrast, aspectele clinice și datele paraclinice de laborator sunt benigne și puțin alterate. Testele alterate vor fi fosfataza alcalină serică și testul cu bromsulfonftaleină (BSP). Hipertensiunea portală, colestaza intrahepatică și ascita sunt rare. Infiltrarea ficatului se face atât cu amiloid primar (AL) și în acest caz afectarea parenchimului este masivă, cât și cu amiloid de tip secundar (AA). Prognosticul este sever, mai ales dacă afectarea hepatică se asociază cu sindrom nefrotic ; durata de supraviețuire în aceste cazuri este de 9 luni. De obicei există și splenomegalie, dar lipsesc anemia și leucopenia.

Manifestările cardiace. Amiloidul infiltrează miocardul și determină cardiomegalie cu insuficiență cardiacă congestivă, asociată cu sufluri, aritmii atriale sau ventriculare, tulburări de conducere. Endocardul și pericardul pot fi de asemenea infiltrate. Pericardita exsudativă este rară. Ecografia arată o îngroșare simetrică a peretelui ventricular posterior, hipokinezie, scăderea contracției sistolice, o îngroșare a septului interventricular. La ecografia bidimensională se remarcă aspecte caracteristice, îngroșarea peretelui ventricular stâng și drept, dar cavitatea ventriculului stâng este normală și are un aspect special „granular sparkling" (cu bule mici). La examenul radioscopic obișnuit cordul apare mărit de volum. Studiile de angiografie demonstrează absența unei umpleri rapide în primul moment al diastolei. Insuficiența cardiacă care apare este refractară la tratament. Pacienții sunt foarte sensibili la tratamentul digitalic. Intoxicația apare mai repede decât la alți pacienți. Indicația tratamentului impune multă precauție.

Manifestările cutanate. Infiltrarea cutanată este o manifestare caracteristică a bolii. Manifestările cutanate sunt foarte variate. Ele includ peteșii, papule, noduli, tumori, plăci și uneori leziuni buloase. Infiltrarea cutanată dă aspectul de piele iodurată, asemănătoare cu sclerodermia. Este prezent aspectul „în falduri" la nivelul axilei, în regiunea anală, inghinală, a feței. În unele cazuri există echimoze întinse periorbitale („sindromul ochilor negri").

Afectarea tegumentului poate să nu fie evidentă clinic, dar dacă o bănuim, biopsia oferă date sigure în 90% din cazuri. Afectarea cutanată este prezentă atât în amiloidoza secundară cât și în amiloidoza primară.

Manifestările gastro-intestinale. Simptomele gastrointestinale sunt comune în amiloidoză. Ele sunt datorite afectării directe a tractului gastro-intestinal la orice nivel și datorită infiltrației sistemului nervos simpatic. Simptomele pot fi obstrucție, ulcerație, malabsorbție, hemoragii, enteropatie, diaree prin care se pierd proteine.

La examenul fizic în 50% din cazurile avansate este prezentă macroglosia (infiltrarea limbii). Chiar dacă nu este mare, limba devine rigidă și fermă la palpare. Infiltrarea limbii este caracteristică pentru amiloidoza primară (AL). Macroglosia din amiloidoza mielomului multiplu se însoțește de sindromul de tunel carpian.

Infiltrarea esofagului duce la dificultate de deglutiție, incompetența sfincterului inferior și în rare cazuri achalazie.

Infiltrația cu amiloid a stomacului poate oferi imagini radiologice, prin îngroșări parcelare, de carcinom gastric. Diagnosticul se infirmă prin endoscopie, biopsie și colorație cu roșu de Congo.

Sindromul de malabsorbție din amiloidoză pune probleme mari în diagnosticul diferențial, care este tranșat numai prin biopsie. Trebuie infirmată tuberculoza, enterita granulomatoasă, limfomul, boala Whipple care, și ele, se însoțesc de amiloidoză secundară (AA) și sindrom de malabsorbție.

Sistemul nervos. Manifestările pot fi la nivel periferic sau la nivel central. Periferic pot apare : neuropatie, sindromul de tunel carpian, hipotensiune ortostatică, incontinența sfincterelor, impotența sexuală. Nervii cranieni în general nu sunt afectați cu excepția celor care controlează reflexele pupilare.

La nivelul sistemului nervos central, se cunoaște astăzi că boala devastatoare Alzheimer se datorește depozitelor de amiloid. Depunerea de amiloid este perivasculară „angiopatia congofilă", sau în plăcuțe senile. În lichidul cefalorahidian, concentrația de proteine este crescută. Sunt prezente infiltrația corneei și a corpului vitros. În aceste două cazuri papilele au un aspect neobișnuit.

Manifestările articulare. Amiloidul poate infiltra diverse structuri articulare și mima o boală reumatică. Studiile anatomopatologice au demonstrat o incidență crescută de depunere a amiloidului în membrana sinovială, cartilajul și capsula articulară. Cel mai frecvent sunt afectate articulațiile pumnului, genunchiului, precum și articulațiile mici ale mîinii. Caracteristic pentru artropatia din amiloidoză este prezența tumefacțiilor articulare cu o consistență fermă, în absența celorlalte semne clasice ale inflamației (rubor, dolor).

Prin depunerea de amiloid la nivelul umărului articulația apare mult mărită de volum (semnul „umărului cu perniță").

Examenul radiologic al articulațiilor arată osteoporoză, foarte rar eroziuni.

Lichidul sinovial are un aspect benign, cu puține leucocite, cu predominanța celulelor mononucleare și absența de cristale.

Dacă mușchii sunt infiltrați apare pseudomiopatia amiloidică.

Manifestările respiratorii : căile respiratorii superioare (sinusurile nazale, laringe, trahee) pot fi afectate prin acumularea de amiloid care îngreunează pasajul aerian.

În plămâni, amiloidul se infiltrează în țesuturile peri-trahcobronșice, în bronhii și alveole. Afectarea pulmonară este comună pentru toate tipurile de amiloidoză, dar semnele de suferință respiratorie severă apar în forma primară și în amiloidoza asociată cu mielomul multiplu.

Dacă în parenchimul pulmonar depunerea de amiloid este singulară sau multiplă, se poate confunda cu un neoplasm pulmonar. Excizia și examenul histopatologic sunt obligatorii, ele infirmă diagnosticul de neoplazie.

Manifestările hematologice. Măduva osoasă poate fi infiltrată perivascular. Anomaliile hematologice includ : scăderea concentrației fibrinogenului, accelerarea fibrinolizei și deficiența selectivă a factorilor coagulării. Deficiența factorului A se datorează probabil atașării nespecifice a acestuia, printr-un mecanism dependent de ionii de calciu, la nivelul fibrilelor polianionice de amiloid. Splenectomia poate ameliora deficiența de factor X și sindromul hemoragipar asociat, deoarece factorul X se atașează predominant a nivelul depozitelor de amiloid din splină.

DIAGNOSTICUL DE AMILOIDOZĂ

Pentru diagnosticul de amiloidoză se coroborează datele obţinute la examenul clinic cu investigaţiile paraclinice (vezi tabelul 10.13).

Tabelul 10.13

Diagnosticul de amiloidoză

Examenul clinic

R e ţ i n e m : cardiomegalia, neuropatia periferică, nacroglosia, hipotensiunea posturală, hepato-splenomegalia şi sindromul de tunel carpian

Biopsia de ţesut şi examinarea după coloraţie cu roşu de Congo la microscopul cu lumină polarizată

Biopsia rectală este pozitivă în 80% din cazuri

Biopsia gingivală este pozitivă în 50% din cazuri

Aspirarea printr-un ac gros a ţesutului celular subcutanat
- pozitiv în 95% în AL
- pozitiv în 66% în AA
- pozitiv în 66% în AF

O b s e r v a ţ i e : Orfilo şi colab. în 1986 au afirmat că biopsia ţesutului adipos subcutan are o sensibilitate de 52% şi o valoare predictivă în 100% din cazuri

Determinarea componentei P a amiloidului prin marcarea cu iod

Determinarea lanţurilor uşoare serice şi urinare (pozitivă în 90% din cazurile de amiloidoză primară)

Puncţia sternală (pentru a confirma sau a exclude mielomul multiplu)

AMILOIDOZA HEREDO-FAMILIALĂ

Nu există o nosologie general acceptată pentru formele ereditare de amiloidoză. Unele clasificări au la bază sediul principal al acumulării de amiloid. Alte clasificări încearcă sistematizarea în funcţie de aspectele genetice.

În general, amiloidoza heredo-familială include un grup cu afectarea predominantă a sistemului nervos (forma neuropatică), un grup cu afectare predominant renală (forma nefropatică) şi un grup cu afectare a inimii (forma cardiopatică). Modul de transmitere este autosomal dominantă, cu excepţia amiloidozei familiale nefropatice tipul I (febra familială mediteraniană) în care transmiterea este autosomală recesivă, şi are la bază amiloidul secundar tip AA.

Tabelul 10.14

Clasificarea amiloidozelor heredo-familiale

Amiloidul familial de tip polineuropatic
- tipul I Portugalia
- tipul II India
- tipul III Iowa
- tipul IV Neuropatia craniană cu distrofie corneană

Amiloidul familial cu depunere oculo-leptomeningee

Amiloidul familial cu hemoragii cerebrale

Amiloidul nefropatic
- tipul I (febră mediteraneană)
- tipul II (febră şi durere abdominală)
- tipul III (urticarie, surditate, boală renală)

Amiloidul cardiopatic
- tipul I: insuficienţă cardiacă progresivă
- tipul II: determinare atrială

PROGNOSTIC ȘI TRATAMENT

În amiloidozele secundare fie unor procese inflamatorii sau infecțioase (tabelul 10.15), tratamentul se adresează cauzei. Se pot obține rezultate bune dacă amiloidoza este consecința unui proces infecțios (tuberculoză, osteomielită, empiem) sau modeste dacă este în cadrul unei poliartrite reumatoide.

Tabelul 10.15

Cauzele amiloidozei secundare

Infecții cronice
Tuberculoza
Osteomielita
Bronșiectazii
Lepra
Infecții probabile
Sindrom Reiter
Boala Whipple
Boli inflamatorii cronice
Poliartrita reumatoidă
Artrita reumatoidă juvenilă
Spondilita anchilopoetică
Artrita psoriazică
Boala Behçet
Sindromul Sjögren
Enterita regională
Guta
Boli neoplazice
Boala Hodgkin
Carcinom renal
Carcinom gastric

În general, amiloidoza poate progresa lent, cu durata medie de viață între 1 an și 4 ani. Un număr mare de pacienți au avut o evoluție de 5—10 ani.

Tratamentul specific include : 1) îndepărtarea stimulului antigenic ; 2) inhibiția sintezei amiloidului fibrilar, depozitat numai extracelular ; 3) liza sau mobilizarea depozitelor de amiloid.

Au fost folosiți o varietate de agenți. Dintre ei colchicina a fost cel mai larg administrată, dar rezultatele bune s-au obținut în forma familială nefropatică, în febra mediteraneană. În formele mai agresive sau cele indiopatice sau secundare mielomului multiplu, se încearcă terapia cu prednison și melphalan (alkeran). Se mai amintește testarea cu dimetil sulfoxid (DMSO).

Un progres în tratamentul amiloidozei severe renale cu azotemie este nefrectomia bilaterală și transplantul renal, urmate de imunoterapie.

Cauzele de deces la acești pacienți sunt : insuficiența renală, stopul cardiac prin aritmii, sângerări severe gastrointestinale, insuficiență respiratorie, insuficiență cardiacă ireductibilă și, în unele cazuri, infecții supraadăugate.

Capitolul 11

ANOMALII ALE HEMOSTAZEI

Mecanismele normale ale hemostazei

Hemostaza reprezintă un complex de evenimente biochimice care menține fluiditatea curentului sanguin și integritatea peretelui vascular cu rol în asigurarea hemostazei organismului.

În orice moment se poate crea o breșă la nivelul peretelui vascular, însă mecanismele de oprire a sângerării intervin prompt și eficient. Leziunea vasului poate fi determinată chirurgical (secțiune operatorie), prin acțiunea directă a unor agenți infecțioși sau prin complexele imune atașate de celula endotelială. Prezența unui aterom indiferent de dimensiunile lui, disloca celulele endoteliale și modifică peretele endotelial.

Vasele mari și mijlocii recunosc patru mari elemente de structură : celula endotelială, zona subendotelială, media vasculară și adventicea.

Celula endotelială este considerată astăzi o unitate perfectă anatomică și funcțională, cu configurație antigenică proprie. Are un diametru de 50 μm și o grosime de 3 μm. Între două celule endoteliale vecine există un complex joncțional : acesta poate fi mai strâns, cum este cazul sistemului vascular cerebral, sau mai lax, în vasele din rinichi, măduva osoasă și spline.

Celula endotelială are 3 fațete : una vasculară, netrombogenă, denumită și luminală, o fațetă adezivă care privește spre membrana bazală și o fațetă coezivă, de joncțiune cu cealaltă celulă endotelială.

Suprafața luminală are un înveliș special, glicocalixul, pus în evidență cu roșu de ruthenium.

Studii recente au demonstrat existența unor molecule de adeziune, exprimate pe suprafața celulei endoteliale numai în condiții de agresiune (de exemplu : în cursul proceselor inflamatorii), care interacționează cu porțiuni specifice de pe neutrofile, favorizând atașarea acestora de perete și diapedeza.

Există 3 familii de astfel de molecule : imunoglobulinele de suprafață ale celulei endoteliale, integrinele și selectinele.

Suprafața internă aderă la țesutul conjunctiv din zona subendotelială prin intermediul integrinelor.

A treia fațetă a celulei endoteliale este cea mai coezivă, care prin sistemul de joncțiuni solidarizează elementele vecine și are un rol deosebit în transferul de informație de la o celulă la alta. Zona aceasta joncțională servește de asemenea, ca o barieră selectivă în calea macromoleculelor circulante.

A doua funcție importantă a celulei endoteliale în afara celei de barieră de permeabilitate constă în capacitatea de a secreta factorul Willebrand, prostaciclina (PGI), fibronectinul tisular, IL-8 și posibil un material asemănător tipului IV de colagen.

Are o structură antigenică de suprafață probabil unică pentru fiecare țesut. Tot atât de importantă este prezența la suprafața celulei a trombomodulinului, o proteză pe care se atașează trombina circulantă și care servește ca loc de atașare a proteinelor C și S.

Membrana bazală a vasului apare ca o structură destul de amorfă, cu o densitate moderată la microscopul electronic. Probabil este formată din elastin.

Zona subendotelială este aria aflată în imediata vecinătate a celulei endoteliale, pe membrana bazală. Are mare importanță funcțională pentru procesul de hemostază. La nivelul ei se găsesc fibre de elastină, colagen, fibronectinul tisular și glucozaminoglicani.

Tunica medie este delimitată între zona subendotelială și lamina elastică externă. La nivelul ei se găsesc numeroase fibre musculare netede și țesut conjunctiv extracelular. Fibra musculară netedă este o celulă multifuncțională cu importante proprietăți sintetice, cu posibilitatea de migrare și proliferare. În interiorul mediei vasculare, zona profundă conține cel puțin29 straturi de fibre musculare. Aici se află vasa-vasorum, artera nutritivă.

Adventicea este zona externă a vasului în care se găsesc fibroblaști, mici vase sanguine, limfatice și nervi. În jurul vasului poate exista o textură de colagen. Adventicea are rolul de a realiza o „carcasă" care apără structura vasculară. Are o valoare relativă pentru hemostază, intervine doar când este secționată.

Didactic, hemostaza este prezentată în etape ce se succed într-o armonie funcțională perfectă, la intervale de zecimi de secunde :

1. Faza vasculară
2. Faza trombocitară
3. Faza de activare a factorilor de coagulare (coagularea propriu-zisă)
4. Faza de fibrinoliză fiziologică.
5. Faza de acțiune a sistemului monocit-macrofag (SRH) care epurează din circulație monomerii de fibrină A și B, produșii de degradare ai fibrinei (PDF) precum și factorii coagulării activați aflați în exces.
6. Faza reologică, mecanică, prin care fluxul sanguin spală locul leziunii endoteliale, reducând numărul de trombocite și concentrația factorilor de coagulare și fibrinoliză.
7. Faza de acțiune a anticoagulanților naturali (antitrombotici) care finalizează hemostaza.

Detalii privind etapele hemostazei

Când se produce o lezare a integrității peretelui vascular, dispare bariera endotelială și sângele extravazează cu ușurință în țesuturile din jur. Prima reacție a organismului este cea *vasculară* (1) și constă într-un proces de vasoconstricție locală care are la bază un reflex direct de axon cu suport biochimic serotonina. Reflexul este completat de acțiunea celulei endoteliale care eliberează o peptidă puternic vasoconstrictoare denumită endotelin-tip I. Fenomenul de vasoconstricție reduce dimensiunea breșei vasculare, dar obișnuit nu este suficient pentru a realiza oprirea definiticvă a sângerării, decât dacă vasul este foarte mic. Devine necesară astfel intervenția promptă a trombocitelor. Faza trombocitară (2) cuprinde următoarele momente : adeziunea, agregarea și secreția trombocitară cu eliberarea unor mediatori ai coagulării în torentul sanguin.

Trombocitele circulă prin fața peretelui vascular supraveghind integritatea lui : ele sunt încărcate cu sarcini electrice negative care nu le permit atașarea de celula endotelială intactă, de asemenea încărcată negativ. La locul de leziune din peretele vascului se acumulează sarcini electrice pozitive, care vor atrage puternic trombocitele circulante. Primul moment al adeziunii trombocitare este astfel un proces fizic de natură electrostatică (+/—), în care plachetele își păstrează integritatea lor morfologică (aspectul discoid).

Trombocitele care au aderat la breșa vasculară, ajung în zona subendotelială, zonă „trigger“ pentru hemostază. Aici vor fi ancorate de fibrele de colagen și puse în contact direct cu factorul Willebrand (factorul de adezivitate), eliberat de celula endotelială. Acest factor se leagă de trombocit prin intermediul unor receptori specifici : glicoproteinele Ib.

Adezivitatea trombocitară va fi în continuare amplificată prin alte 2 mecanisme fiziologice. Primul este realizat de fibronectinul secretat de celula endotelială care se lipește de factorul Willebrand și îi mărește capacitatea de aderare la membrana trombocitului. Pe de altă parte molecula de fibrinogen circulantă prin intermediul lanțului γ se va atașa la suprafața trombocitului, la nivelul glicoproteinelor 11 b și III a. Se vor crea astfel punți de macromolecule între trombocite.

Urmează momentul agregării trombocitare desfășurat în 2 valuri. Primul val are loc în prezența ADP-ului din zona endotelială și a fibrelor de colagen. Acțiunea agregantă a ADP-ului este atât de puternică, încât a fost denumit de Hovig „hormon agregant“. Reținem că trombocitul continuă să-și mențină individualitatea morfologică.

Al doilea val al agregării, mult mai puternic și mai prelungit, este declanșat de tromboxanul A_2 (TxA_2) a PG care apare din fosfolipidele membranei plachetare degradate în prezența ciclooxigenazei. TxA_2 va induce o contracție a citoscheletului trombocitar (propriu fiecăreia celule) cât și o contracție a fibrelor musculare din media vasului. Datorită acestei acțiuni, membrana trombocitului devine neregulată, cu spiculi care favorizează agregarea celulelor între ele, plachetele își pierd complet forma și vor secreta toate substanțele intracelulare : ionii de Ca^{++}, factorii 3 și 4 trombocitari, serotonina, precum și factorul de creștere a trombocitelor.

În urma acestui val de agregare și secreție, se formează o masă amorfă din resturile de trombocite, care se mulează cu ușurință la nivelul breșei vasculare pe care o acoperă. Se încheie astfel hemostaza primară din care rezultă

trombosul alb, plachetar, eficient doar pentru leziunile mici vasculare. El este friabil, poate fi rupt de forța proprie a curentului sanguin (vezi figură 11.1).

În continuare, hemostaza va fi consolidată prin declanșarea fazei a 3-a, de coagulare, care are drept scop final generarea polimerilor de fibrină. Aceștia vor forma rețeaua de fibrină în jurul trombusului alb trombocitar rezultând cheagul roșu, rezistent.

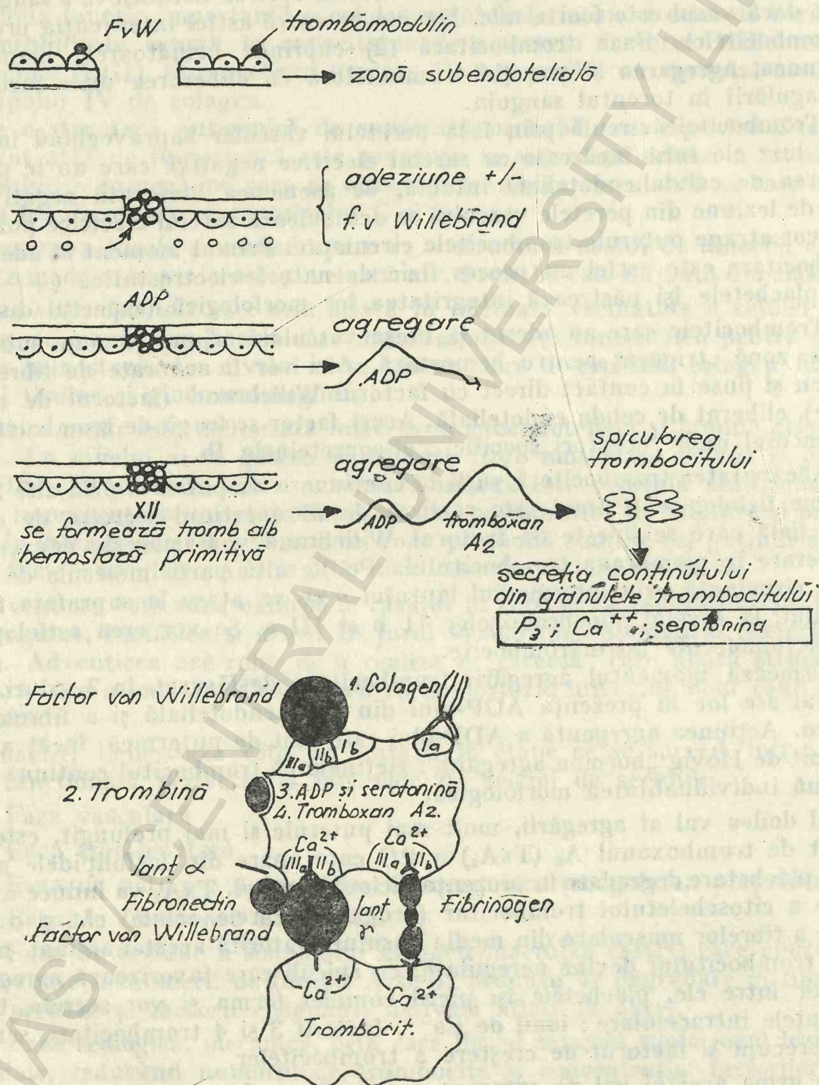


Fig. 11.1 — Hemostaza primară — interacțiunea dintre receptorii de pe membrana trombocitului (glicoproteinele Ia, Ib, IIb/IIIa), moleculele de adeziune și endotel ul vascular lezat.

Clasic, coagularea poate fi prezentată desfăşurîndu-se pe calea sistemului intrinsec şi pe cea a sistemului extrinsec (vezi figura 11.2).

Calea intrinsecă începe tot în zona subendotelială, unde în prezenţa masei trombocitare depuse pe leziune şi a fibrelor de colagen va fi activat factorul XII de contact Hageman. Această reacţie este poteţată de 2 proteine plasmatice : prekalicreina transformată în kalicreină de către factorul XII şi kininogenul. În lipsa lor factorul XII poate fi activat, dar la o rată de 50—100 de ori mai redusă.

Urmează activarea factorului XI, apoi a factorului IX. Factorul IXa împreună cu factorul XVIIIa şi cu factorul 3 plachetar, în prezenţa Ca^{++} va forma un complex care va activa factorul X.

Calea extrinsecă este declanşată printr-o injurie a ţesuturilor, care vor elibera un fosfolipid — tromboplastina tisulară care va fi activatorul factorului VII care la rândul său va activa factorul X. Deci generarea factorului X reprezintă momentul comun pentru cele 2 căi.

În continuare, urmează o punte enzimatică pe care trebuie să o parcurgă atât calea intrinsecă cât şi cea extrinsecă. Ea este formată din factorul Xa, factorul Va (activat în prezenţa proteinelor C şi S din plasmă) factorul 3

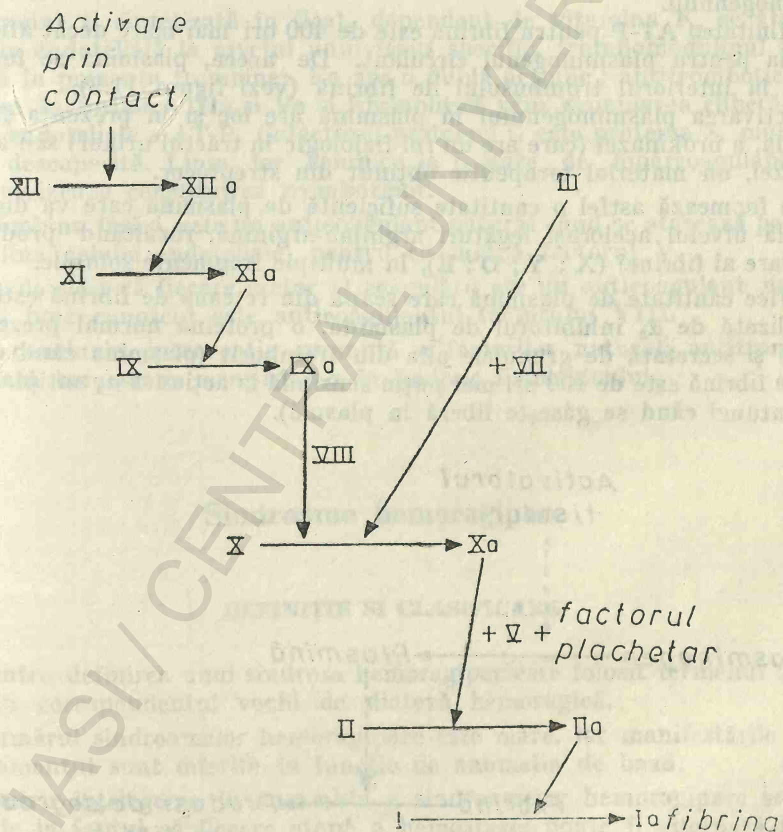


Fig. 11.2 — Cascada enzimatică a coagulării. Sistemele intrinsec şi extrinsec.

plachetar și Ca^{++} și realizează complexul de protrombinaze care va cliva protrombina. Astfel va lua naștere trombina, o serinprotează foarte activă, care va digera enzimatic în special legăturile arginină-arginină din molecula de fibrinogen.

Din acțiunea trombinei asupra fibrinogenului se formează monomerii de fibrină, plus fibrinopeptidele A și B. Monomerii de fibrină, instabili, vor polimeriza, apoi prin intervenția F XIIIa (stabilizator al fibrinei) se va forma o rețea de fibrină stabilă, care va prinde în ochiurile ei, pe lângă masa trombocitară și hematii din torentul circulator rezultând trombusul hemostatic definitiv, roșu.

Etapa următoare a hemostazei este *fibrinoliza (4)* care are drept scop reducerea dimensiunii trombosului la diametrul breșei vasculare, prevenind astfel obstrucția lumenului.

Digestia enzimatică a fibrinei este realizată de *plasmină*, tot o serinprotează, rezultată din plasminogen, o moleculă mare fabricată de celula hepatică.

Celula endotelială, de care s-a atașat trombina prin intermediul trombomedulinei, va secreta activatorul tisular al plasminogenului (AT-P). AT-P este absorbit la nivelul rețelei de fibrină și realizează un situs ideal de legare a plasminogenului.

Afinitatea AT-P pentru fibrină este de 400 ori mai mare decât afinitatea acestuia pentru plasminogenul circulant. De aceea, plasmina se formează numai în interiorul trombusului de fibrină (vezi figura 11.3).

Activarea plasminogenului în plasmină are loc și în prezența factorului XIIa, a urokinazei (care are un rol fiziologic în tractul urinar) sau a streptokinazei, un material terapeutic obținut din streptococ.

Se formează astfel o cantitate suficientă de plasmină care va digera fibrina la nivelul acelorași legături arginină-arginină, rezultând produșii de degradare ai fibrinei (X ; Y ; D ; E), în multiple fragmente solubile.

Orice cantitate de plasmină care scapă din rețeaua de fibrină este rapid neutralizată de α_2 inhibitorul de plasmină, o proteină normal prezentă în plasmă și secretată de granulele alfa din trombocit (plasmina când este legată de fibrină este de 100 ori mai puțin sensibilă la acțiunea α_2 antiplasminei, decât atunci când se găsește liberă în plasmă).

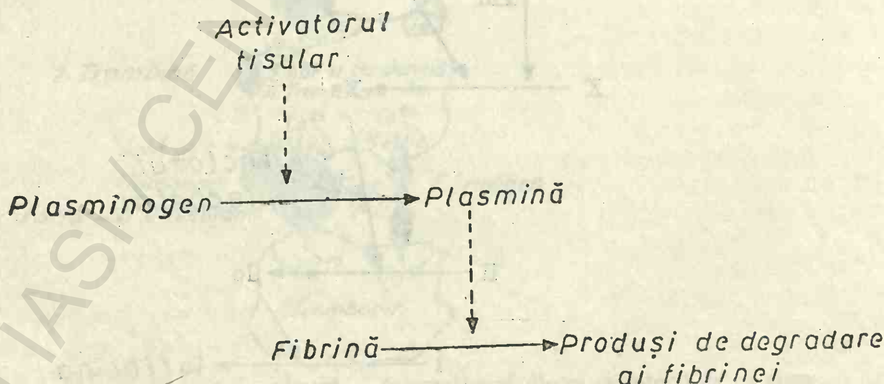


Fig. 11.3 — **Mecanismul fibrinolitic.**

În continuare, pentru ca procesul de hemostază să se desfăşoare fiziologic, este necesară intervenţia sistemului monocit-macrofag din ficat, splină, măduvă osoasă, ganglioni, care captează şi îndepărtează din circulaţie monomerii de fibrină, produşii de degradare ai fibrinei precum şi factorii coagulării care depăşesc concentraţia normală (faza 5).

În cazul când acest mecanism de epurare este insuficient, hemostaza este controlată de fluxul sanguin care spală tot ce găseşte în calea sa (faza 6).

În final (faza 7) intră în acţiune anticoagulanţii naturali. S-a demonstrat că fiecare moment al hemostazei are antagonistul său specific. Astfel în faza trombocitară, tromboxanul A_2 este antagonizat de prostaciclina (PGI) produsă de celula endotelială, iar ADP-ul din zona subendotelială de AMP-ul ciclic.

În faza coagulării, trombina este inactivată de antitrombina III o proteină fabricată de celula hepatică. Are drept cofactor heparina şi acţionează la nivelul situsului activ al trombinei, blocând-o.

În lipsa congenitală sau prin consum excesiv de antitrombină III, administrarea terapeutică a trombinei are un prag jos de acţiune.

Antitrombina III inactivează şi alţi factori din cascada coagulării: XIa, IXa, Xa.

Proteina C sintetizată în ficat, dependent de vitamina K, se ataşează de celula endotelială la nivelul unui locus specific, trombomodulinul şi este activată în prezenţa trombinei. Ea are o dublă acţiune: antitrombotică prin inhibarea factorilor VIIIa şi Va şi fibrinolitică prin stimularea eliberării din celulele endoteliale a AT-P. Cofactorul proteinei C este proteina S, mult mai recent descoperită. Lipsa lor conduce la o stare de hipercoagulabilitate, care favorizează constituirea trombozelor.

Trombina însăşi, este un anticoagulant natural când se ataşează pe trombonodulina celulei endoteliale, pentru că inhibă factorul V.

S-a dovedit că fiecare factor al coagulării are un anticoagulant natural. Cel mai bine cunoscut este anticoagulantul factorului VIII.

În concluzie, intervenţia promptă a factorilor naturali antitrombotici modulează hemostaza menţinînd-o în limitele fiziologicului.

Sindroame hemoragipare

DEFINIŢIE ŞI CLASIFICARE

Pentru definirea unui sindrom hemoragipar este folosit termenul de purpură cu corespondentul vechi de diateză hemoragică.

Numărul sindroamelor hemoragipare este mare, iar manifestările clinice şi tratamentul sunt diferite în funcţie de anomalia de bază.

Pentru înţelegerea în ansamblu a sindroamelor hemoragipare se poate porni de la faptul că fiecare etapă a hemostazei poate fi alternată într-un mod specific. Această observaţie stă la baza clasificării lor (tabelul 11.1).

Tabelul 11.1

Propunere de clasificare a sindroamelor hemoragipare

Etapa hemostazei	*Sindromul hemoragipar „purpura"*
1. Etapa vasculară, de vasoconstricţie	Purpura vasculară — congenitală — dobândită
2. Etapa hemostazei primitive trombocitare	Purpura prin eliminarea cantitativă şi calitativă a trombocitelor
3. Etapa de activare a factorilor coagulării	Purpura prin deficienţa congenitală şi dobândită a factorilor coagulării (hemofilie)
4. Etapa fibrinolizei fiziologice	Purpura fibrinolitică (fibrinoliza primară şi secundară)
5. Etapa de activare a sistemului monocit-macrofag	Purpura complexă : coagulare diseminată intravasculară
6. Etapa reologică	Purpura ortostatică, mecanică
7. Faza de acţiune a factorilor naturali antitrombotici	Purpura prin prezenţa în exces a anticoagulanţilor naturali şi dobândiţi

TESTE DE LABORATOR ÎN SINDROAMELE HEMORAGIPARE

Sunt prezentate în tabelul 1 .2.

Tabelul 11.2

Teste de investigare a unui pacient cu sindrom hemoragipar

Testul	*Valoarea nominală*	*Orientare în diagnosticul aspectului hemostatic*
Examinarea repetată a frotiului de sânge periferic	formula leucocitară aspectul morfologic al hematiilor : prezenţa trombocitelor şi aspectul lor morfologic	leucemie cronică leucemie acută purpură trombopenică coagulare diseminată intravasculară
Numărul de trombocite	160—450 × 10^9/litru (160 000—450 000/mm^3)	Purpură trombopenică trombocitoze (reactive sau maligne)
Timpul de sângerare (TS)	2—4 minute	Test fidel pt. hemostaza primară globală defect de număr şi calitate funcţională a trombocitului Boala Willebrand
Timpul parţial activat al tromboplastinei (TPT)	68—82 secunde	Deficienţa factorului VIII, IX, XII, V, X şi protrombină

Testul	*Valoarea normală*	*Orientare în diagnosticul aspectului hemostatic*
Timpul de protrombină timpul Quick (TQ)	11—15 secunde	Factorul VII, X, V protombină, fibrinogen
Timpul de coagulare global (TC)	5—11 minute	VIII, IX (A și B hemofilie)
Timpul de generare al tromboplastinei (TGT)	80—120 secunde	Deficiența factorilor XII, IX, VIII, V, X
Timpul de trombină (TT)	13—17 secunde	Tratament cu heparină, deficiența de fibrinogen, inhibitori ai trombinei și polimerizarea fibrinei
Fibrinogen	160—415 mg/l	Coagulare diseminată intravasculară Fibrinoliza patologică din neoplazii și boli hepatice
Testul de liză a euglobulinei	150—180 secunde	Fibrinoliza patologică Coagulare diseminată intravasculară
Testul de liză spontană a coagulului în eprubetă	După 4 h coagulul se menține	Fibrinoliză patologică
Produșii de degradare ai fibrinei (PDF)	prezente normal sub 4 μg/dl	Coagulare diseminată intravasculară (PDF în exces)
Anticoagulanți în ser	prezente/crescute	Boală lupică, hemofilici, politransfuzați

PURPURA VASCULARĂ

Sângerările printr-o anomalie proprie peretelui vasului sunt foarte frecvente, ocupând primul loc în cadrul sindroamelor hemoragipare. Defectul interesează endoteliul vasului, matricea din zona subendotelială sau țesutul conjunctiv din peretele vasului care susține stratul endotelial. Purpurele vasculare cuprind și cazurile în care se formează vase sanguine anormale.

Aceste afecțiuni pot fi congenitale sau dobândite.

Investigarea paraclinică nu are teste specifice pentru acest grup de dezordini hemoragice. Examenul histopatologic poate oferi uneori date sigure de diagnostic.

Prezentarea acestor purpure, foarte variate ca etiologie și manifestare clinică, o vom face după o schemă arbitrariu aleasă. Astfel vom prezenta tipurile de leziuni posibile, de la periferia peretelui vascular, din aproape în aproape, până la nivelul celulei endoteliale.

Purpure vasculare prin malformații structurale ale vasului și ale țesutului conjunctiv

În structura de susținere a zonei endoteliale și subendoteliale există țesut conjunctiv (colagen, elastina) care poate prezenta anomalii congenitale și dobândite. Aceasta explică fragilitatea patului vascular și apariția unor sângerări medii sau severe, care pot reprezenta uneori complicații ale bolilor cu defecte ale țesutului conjunctiv.

În boala *Ehlers-Danlos* și în *osteogenesis imperfecta* sunt descrise anomalii ale colagenului și posibil și ale elastinului. Anomaliile de structură conduc la o fragilitate vasculară, cu sângerare spontană sau la o traumă minoră. În aceste două boli congenitale, cu variantele lor legate de aspectul biochimic al defectului, apar echimoze întinse și hematoame, dar în fapt este posibilă sângerarea în orice țesut.

În deficiența congenitală de hidroxilizină, o boală înrudită, sângerarea spontană poate fi singura manifestare. Altă afecțiune este *pseudoxanthoma elasticum,* unde există o varietate de manifestări hemoragice, cauza decesului acestor bolnavi fiind sângerarea intracraniană sau gastro-intestinală. Există dovadă că defectul vascular fundamental în această boală este la nivelul fibrei elastice din arterele mici.

În aceste cazuri diagnosticul este clinic: nu există tratament specific.

Purpure vasculare prin anomalii dobândite ale țesutului conjunctiv

Avitaminoza C (scorbutul)

Avitaminoza C (scorbutul) este asociată cu manifestări hemoragice severe care includ sângerări gingivale persistente, hemoragii în țesutul subcutan și în mușchi. Hematoamele musculare sunt foarte dureroase. Caracteristice pentru această afecțiune sunt peteșiile, care sunt distribuite pe fața medială a brațelor, în jurul foliculului de păr. La copii predomină hemoragiile subperioastale. Pielea suferă o hiperkeratoză, iar gingiile sunt tumefiate și foarte dureroase.

Diagnosticul este confirmat prin demonstrarea nivelului scăzut al vitaminei în leucocite.

Pacienții cu avitaminoză C, au un marcat defect în sinteza colagenului, deoarece, acidul ascorbic, vitamina C este necesară sintezei de hidroxiprolina, substanță esențială din structura colagenului.

În hemogramă se poate remarca o anemie moderată (10 g/dl) datorită deficienței de acid folic și o trombopenie pasageră.

Tratamentul se face cu vitamina C 1 g/zi, divizat în doze per os sau intravenos: se obține un răspuns prompt, spontan, spectaculos.

Purpura senilă

La oamenii în vârstă, fără o afecțiune deosebită, țesutul conjunctiv din structura peretelui vascular se reduce și se atrofiază. Pe fața extensoare a brațelor, pe marginea radială a antebrațelor, pe fața dorsală a mâinilor, pe gât, pot apare leziuni echimotice cu diametrul de 4 cm („semnul ochelarilor la baza nasului"). Se produc spontan în majoritatea cazurilor, dar și în lo-

curile supuse unor traume minore. Leziunea majoră este pierderea colagenului, elastinului şi a celulelor grase din ţesuturile dermului.

Există o relaţie între zonele de apariţie a „purpurei senile" şi expunerea la soare. Cu timpul datorită macrofagelor încărcate cu fier, aceste pete echimotice senile devin maronii şi rămân permanente. Nu există tratament.

În aceeaşi categorie de purpură vasculară cu anomalie, dobândită a ţesutului conjunctiv este menţionată „purpura caşectică". Un deficit complex de vitamine şi în special vitamina C, duce la apariţia acestui tip de purpură, care nu are o dispoziţie anumită pe suprafaţa corpului.

Purpura vasculară localizată la nivelul trunchiului şi extremităţilor reprezintă o complicaţie obişnuită a tratamentului prelungit şi în doze mari cu corticosteroizi omoloagă celei din sindromul Cushing. Ea se datorează catabolismului proteic crescut. Peretele vasului se subţiază, se atrofiază şi se rupe spontan prin forţa curentului sanguin, sau prin expunerea la o presiune traumatică minoră.

Purpure vasculare congenitale prin leziuni la nivelul zonei subendoteliale a vasului : Boala Rendu-Osler (telangiectazia hemoragică ereditară)

În această purpură vasculară, anomalia ereditară de tip autozomal dominant este localizată predominant la nivelul venelor şi mai puţin la nivelul arterelor. Defectul venos este difuz în toate organele. Se formează fistule arterio-venoase în special în plămâni. Peretele acestor vase afectate este foarte subţire, fiind format doar dintr-un strat de celule endoteliale, membrană bazală şi adventice.

Aspectul clinic include telangiectazii de 3 mm diametru, roşii sau purpurice, prezente pe faţă, urechi, pe buze, sublingual sau pe marginea limbii, pe suprafaţa palmară şi plantară. Aceste telangiectazii sunt plate, se albesc la presiune şi pot conflua formând mici tumori vasculare, cât un bob de mazăre. Bolnavii nu prezintă peteşii sau echimoze.

Telangiectaziile viscerale se găsesc la nivelul tractului gastrointestinal, respirator şi genitourinar. Prezenţa lor explică frecvenţa mare a epistaxisului (la 80% din bolnavi), a sângerărilor gastrointestinale, oculte, dar permanente.

Un alt aspect, care poate marca evoluţia bolii, sunt fistulele arterio-venoase pulmonare, care pot fi confirmate radiologic la 15% din pacienţi şi care pot constitui surse de hemoptizii şi de infecţii pulmonare recurente. Au mai fost descrise fistule arterio-venoase hepatice, splenice şi cerebrale : numărul lor creşte cu vârsta. Peste vârsta de 50 ani, aceste malformaţii localizate la nivelul cerebral pot determina un accident hemoragic letal.

Fiind o boală cu sângerări de la naştere (epistaxisuri, hemoptizii) cu timpul apare anemia hipocromă feriprivă. De obicei la prima hemogramă anemia este moderată 10—8 g/dl, hipocromă, cu numărul de leucocite normal şi trombocite de aspect normal. Hipocromia din frotiu, susţinută de datele de la examenul fizic ne obligă la cercetarea sideremiei, care are valori foarte scăzute. De asemenea, capacitatea de transport a transferinei este mare iar indicele de saturare a siderofilinei foarte mic. Un procent de 30% din pacienţi, când se prezintă la prima examinare de laborator, au o hemoglobină de 5—6 g% cu reticulocite uşor crescute şi cu leucocite şi trombocite normale. Pe frotiu hematiile sunt intens hipocrome şi microcitare.

Diagnosticul este uşor de pus când există triada clasică: hemoragii recurente, prezența unor multiple telangiectazii şi antecedente heredo-colaterale specifice.

Diagnosticul diferenţial se face cu telangiectaziile din sclerodermie (sindromul CREST), la care examenul fizic este însă revelator precum şi cu boala Fabry (angiokeratoma difusum corporis universale). În această boală, anomalie moştenită a metabolismului glicolipidic, există o deficiență în — galactosidază, cu acumularea de ceramide în macrofage, în fibrele musculare, în special în media vasului. Pe tegumente apar, la bărbaţi (periombilical, pe fese, scrot), leziuni nodulare, asemănătoare cu purpura. Aceste leziuni nodulare sunt închise la culoare aproape negre, şi suprafaţa lor este lucioasă.

În cazurile în care nu există telangiectazii pe tegumente, iar bolnavul are hemoragii gastrointestinale sau hemoptizii de cauză necunoscută, trebuie să ne gândim la posibilitatea bolii Rendu-Osler şi să investigăm atent pacientul.

Tratamentul este simptomatic, suportiv. Pentru epistaxis se fac repetate tamponări cu unguente cu dermatol, fiind total contraindicate cauterizările, datorită riscului mare de perforaţii a septului nazal. Anemia severă cu masă eritrocitară şi în continuare se indică prescripţia permanentă de acid folic 10 mg/zi şi preparate de fier. Dacă anemia este moderată şi cronică se preferă numai administrarea de fier, acid folic şi odată la 3 luni injectarea i.m. a unei fiole de vitamina B_{12} — 1 000 γ.

Astăzi, fistulele arterio-venoase descoperite, sunt tratate chirurgical, dar succesul nu este total, ele fiind difuze şi în organe greu de abordat.

Purpure vasculare prin leziunea celulei endoteliale:
Purpura Henoch-Schönlein (purpura alergică, anafilactoidă)

Purpura Schönlein-Henoch a fost descrisă în 1837 şi respectiv 1847. Este o purpură vasculară, distinctă, auto-limitată, care se observă la copiii şi adulţii tineri. Anatomo-patologic la nivelul capilarelor şi în arteriolele de calibru mic, se descrie o reacţie inflamatorie, care afectează celulele endoteliale, membrana bazală şi ţesutul subendotelial cu creşterea permeabilităţii vasculare. Apar astfel exsudate şi hemoragii perivasculare care fuzează în ţesutul din jur. Leziunea celulei endoteliale, a peretelui vascular este indusă de complexe imune care conţin complement şi IgA_2. Apariţia acestei boli vasculare poate fi precedată de o infecţie respiratorie, de o faringită streptococică (50% din cazuri), sau poate fi asociată cu alergii alimentare sau medicamentoase (ex. chinină, sulfamide).

Tabloul clinic al bolii este variat, cuprinzând leziuni cutanate, manifestări gastrointestinale (50%), manifestări articulare şi musculare (50%) şi manifestări renale (20—60%).

Manifestările cutanate: pacienţii dezvoltă o erupţie purpurică întinsă cu elemente palpabile, sau un rash urticarian pe suprafaţa extensoare a braţelor şi membrelor inferioare, pe fese.

Manifestările articulare şi musculare: poliartralgii şi/sau artrite acute. Edemul periarticular este evident, dar durerile articulare (poliartralgiile) nu au intensitatea celor din reumatismul acut post-streptococic.

Manifestările gastro-intestinale: colici abdominale, predominant periombilicale, cu tabloul de fals abdomen acut. Complicaţii rare sunt melena,

hematochezia, perforaţia intestinală. La copiii între 1 şi 14 ani manifestările de tip abdomen acut sunt mai frecvente şi pot precede celelalte determinări ale bolii.

Manifestările renale sunt: hematuria, proteinuria, edemele fiind determinate de o glomerulonefrită acută focală de tip mezangial.

Testele de hemostază sunt normale. Evoluţia este bună, dar de lungă durată, cu repetate valuri purpurice, care nu pot fi influenţate de tratament.

La un procent de 5—10% din bolnavi apare o insuficienţă renală acută. Tratament specific nu există: se poate încerca corticoterapia pentru episoadele acute articulare şi musculare. Imuranul (azothioprina) a fost folosit la un procent de 30% din cazuri fără rezultat. În general boala este autolimitată, uneori după o evoluţie variabilă în timp se poate vindeca spontan.

Purpure vasculare, dobândite, secundare unor boli inflamatorii sau metabolice

În acest grup divers de purpure vasculare, leziunea primitivă este tot la nivelul celulei endoteliale. Complexele imune circulante, apărute ca urmare a prezenţei unor antigene virale sau bacteriene (meningococ) lezează celula endotelială. În plus, anumiţi agenţi patogeni cum ar fi rickettsiile, se pot replica în celula endotelială, o lezează şi creează o fisură între celulele sănătoase, care permite diapedeza hematiilor în derm. Se dezvoltă peteşii, uneori întinse, confluente, cu aspectul de „purpura fulminans". caracteristic pentru meningococemia severă. Erupţia peteşială alternează cu bule hemoragice.

Numărul de trombocite poate fi moderat scăzut, pasager şi poate contribui la dezvoltarea purpurei. După trecerea impactului viral sau bacterian, numărul de plachete revine la normal.

Medicamente ca sulfonamidele, penicilina, allopurinolul, pot cauza o reacţie inflamatorie vasculară, care duce la apariţia de maculo-papule hemoragice şi rash urticarian.

Un alt tip de purpură vasculară dobândită este purpura hiperglobulinemică. Apare la bolnavii cu creşterea imunoglobulinelor policlonale (IgG + + IgA) şi se manifestă prin repetate valuri de erupţie peteşială pe membrele inferioare. În timp, apare o pigmentaţie brună, caracteristică, pe gambe, care permite recunoaşterea bolii la un interval de 3—5 ani de la debut. În această grupă de leziuni vasculare endoteliale pot fi incluse purpurele care apar la bolnavii cu proteine anormale din boala Waldenström, din crioglobulinemia mixtă esenţială tipul I şi II, din mielomul multiplu. Aceste proteine cresc vâscozitatea serului cu reducerea fluxului sanguin prin capilare.

La elementele purpurice se adaugă hemoragiile retiniene, cât şi o alterare la nivelul nervilor periferici, cu polinevrită senzitivo-motorie şi chiar zone de necroză a tegumentelor. Aspectul de „purpura fulminanas" se datorează hipervâscozităţii plasmei. Tabloul clinic este mult mai dramatic când proteinele anormale interferează cu procesele de adeziune şi agregare trombocitară, precum şi cu etapa de polimerizare a fibrinei, pe care o blochează. Tratamentul ideal este plasmafereza care readuce indicele de vâscozitate la normal (1,4—1,8).

Un ultim grup de purpure vasculare dobândite, dar foarte benigne ca evoluţie, include purpura ortostatică sau mecanică, în care fluxul sanguin rupe prin forţa lui celula endotelială şi chiar peretele capilarelor.

Purpure vasculare rare

Din acest grup fac parte:
— purpura vasculară prin autosensibilizare la eritrocite
— purpura vasculară prin autosensibilizare la ADN
— purpura artificială („factitious purpura") prin autoflagelare
— purpura prin autoadministrare pe anticoagulant.

Autosensibilizarea în cazul hematiilor se produce la unele componente din membrana eritrocitară cum ar fi fosfatidilserina. Purpura se caracterizează prin elemente echimotice simetrice, apărute spontan pe braţe şi torace, foarte dureroase. Se asociază cu cefalee, greaţă, vărsături. Obişnuit, manifestările apar la femeile de vârstă mijlocie cu labilitate emoţională.

— Purpura prin autosensibilizare la ADN are aceleaşi trăsături clinice; este mai frecventă la femeile cu expunere prelungită la iradiere.

Purpura artificială este produsă prin autoflagelare, la persoane psihotice cu leziuni foarte bizare, de la peteşii până la echimoze întinse. Această afecţiune trebuie diferenţiată de purpură prin autoadministrare de anticoagulante (trombostop). În ultimul caz apare o purpură peteşială echimotică, cu sângerări gastro-intestinale, la care numai o anamneză minuţioasă a medicului psihiatru şi a medicului internist poate găsi factorul etiologic. Este rară, dar este o urgenţă medicală pe care trebuie s-o reţinem în inventarul purpurelor şi să o avem în minte când examinăm bolnave cu purpure severe vasculare. În toate aceste cazuri numărul de trombocite este normal, iar frotiul nu indică anomalii leucocitare sau de trombocitare.

PURPURA TROMBOCITARĂ

Trombocitul are un rol esenţial în hemostază. Alterările cantitative sau calitative ale trombocitelor pot genera sindroame hemoragipare cu manifestări clinice foarte variate, unele cu o evoluţie şi prognostic benigne, altele severe, chiar letale.

Trombocitele: morfologie şi durată de viaţă

Trombocitele se formează în măduva osoasă prin fragmentarea citoplasmei megacariocitelor. Un megacariocit normal matirat poate genera 4 000—6 000 trombocite. După descuamarea acestora, nucleii liberi de megacariocite vor fi fagocitaţi de sistemul monocit-macrofag şi astfel ciclul de viaţă al megacariocitului se termină.

Trombocitele din sângele periferic sunt celule anucleate, discoide, cu diametrul de 2—3 μm, fiind prezente în mod normal într-un număr variabil cuprins între $160 \times 10^9/l$ şi $450 \times 10^9/l$ (160 000—450 000/mm³). Durata medie de viaţă este de asemenea diferită, ele pot trăi între 9 şi 12 zile (în medie 10 zile) dar pot să se consume în procesul de hemostază în primele ore de la apariţia în sânge. În această situaţie, durata de viaţă, chiar a unui trombocit tânăr, este 1—4 ore.

Determinarea duratei de viață prin marcarea cu ^{51}Cr oferă date care sunt dificil de interpretat, având în vedere cele descrise mai sus și în plus, marcarea însăși lezează trombocitul și influențează rezultatele.

Plachetele participă la hemostaza primară, în formarea trombului alb plachetar.

Testele pentru explorarea fazei trombocitare a hemostazei

Numărul de trombocite este determinat în camera de numărare. Obligatoriu, rezultatul este completat cu examinarea frotiului de sânge periferic pentru a fi siguri de cifra finală.

Obișnuit, pe un câmp microscopic trebuie să existe cel puțin 5—8 trombocite, ușor bazofile și cu câteva granulații în citoplasmă.

Valori normale : 160 000—450 000/mm³.

Numărul poate fi scăzut până la 10×10^9/l (10 000/mm³) sau crescut până la 1 600 000/mm³).

Dacă numărul de trombocite este scăzut, obligatoriu se efectuează puncția sternală pentru a preciza prezența sau absența megacariocitelor și stadiul lor de maturare. Normal, există 1—2‰ megacariocite trombocitogene. La examinarea măduvei osoase putem descoperi anomalii ale liniei leucocitare granulocitare sau ale seriei limfatice care să explice trombopenia periferică. Se pot descrie anomalii ale seriei eritroblastice, de exemplu anemia megaloblastică, în care megacariocitele nu se maturează normal sau produc megatrombocite distruse intramedular.

Timpul de sângerare. Măsurarea timpului de sângerare a fost introdusă de Duke în 1911. Când este efectuat în condiții standard rămâne cel mai fidel test pentru estimarea funcțională a trombocitului.

Timpul de sângerare normal este 2—4 minute (după metoda Ivy). Valorile sale depind atât de numărul de trombocite cât și de funcționalitatea lor. Astfel, când activitatea lor funcțională este normală, există o corelație directă între numărul de trombocite și timpul de sângerare măsurat în minute. Până la o valoare de 100 000/mm³ timpul de sângerare este normal : sub această cifră există o alungire progresivă și proporțională și se ajunge la 30 minute când numărul de trombocite scade la 10 000/mm³. Sub acest număr de 10 000/mm³ timpul de sângerare este prelungit la o oră sau chiar la mai mult.

Pe de altă parte, dacă există alterări funcționale în activitatea plachetelor, timpul de sângerare nu se mai corelează direct cu numărul de trombocite. Astfel în uremie, în boala von Willebrand și după ingestia de aspirină, când există o insuficiență funcțională a plachetelor, se produce o alungire a timpului de sângerare într-un mod disproporționat față de numărul de trombocite aflat în limitele normalului. În purpura trombocitopenică autoimună, deși trombocitele sunt foarte scăzute numeric timpul de sângerare nu este prea mult modificat, deoarece plachetele sunt mai tinere și funcțional mai eficiente decât la o persoană sănătoasă (vezi fig. 11.4).

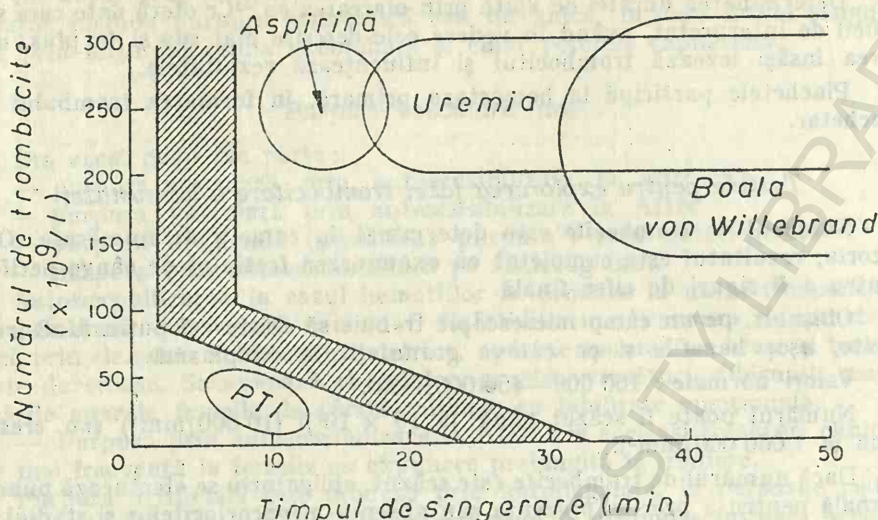


Fig. 11.4 — Relaţia între numărul de trombocite şi timpul de sângerare.

Cauzele trombocitopeniei

Trombocitopenia este definită prin scăderea numărului de trombocite sub 100 000/mm³, confirmată şi de examinarea frotiului de sânge periferic.

I. Producţia scăzută de trombocite

— Număr redus de megacariocite în măduva osoasă

Infiltrarea măduvei: leucemii, limfoame, mielom multiplu, granuloame, metastaze din carcinoame

Hipoplazie medulară: idiopatică; secundară: radiaţii, insecticide, alcool, medicamente, virusuri

Anomalii congenitale: pancitopenia Fanconi, trombocitopenia ciclică, infecţii (rubeola congenitală), trombocitopenia autozomal recesivă

— Trombocitopoieză ineficientă (numărul de megacariocite este normal sau crescut)

Anomalii ereditare: trombocitopenia autozomal dominantă, anomalia May-Hegglin; Sindromul Wiskott-Aldrich

Anemii megaloblastice: deficit de vitamina B_{12} şi acid folic

Sindroame mielodisplazice: stări preleucemice

II. Scurtarea duratei de viaţă a trombocitelor

— Distrucţie crescută de trombocite
- Purpura trombocitopenică autoimună
- Purpura posttransfuzională
- Purpura neonatală alloimună
- Purpura imunologică secundară

— Consum excesiv de trombocite
- Purpura trombotică trombocitopenică
- Sindromul hemolitico-uremic
- Hemangiomul cavernos
- Infecţii acute
- By-pass cardiopulmonar

III. Sechestrarea trombocitelor în splină

Hipersplenism — splenomegalie congestivă (ciroza hepatică) infiltrativă.

Pacienţii cu purpură trombocitopenică sângerează datorită unui număr scăzut de trombocite. Dacă se evidenţiază această trombocitopenie, următoarea etapă constă în elucidarea aspectelor fiziopatologice, a cauzelor şi mecanismelor care au generat-o.

Fundamental se recunosc trei mecanisme ale trombopeniei: scăderea producerii de trombocite la nivelul măduvei osoase, scurtarea duratei lor de viaţă şi sechestrarea în splină.

Cu toate investigaţiile de care dispunem astăzi, diagnosticul etiopatogenic al trombopeniei este dificil.

Purpura trombocitopenică autoimună idiopatică

Este o afecţiune caracterizată prin apariţia spontană a unor numeroase peteşii şi sângerări la nivelul mucoaselor. A fost descrisă pentru prima oară în 1735 de către Werlhof, dar asocierea erupţiei cu trombocitopenia a fost recunoscută mai târziu, în 1833, când Bizzozero a descoperit că elementele anucleate mici, asemănătoare cu nişte sferule strălucitoare erau de fapt trombocite. Nu a fost găsit nici un factor declanşator, de aceea purpura a fost denumită idiopatică.

În 1945, Ackroyd a descris trombocitopenia la pacienţii care luau Sedormid ca sedativ. El a afirmat că această anomalie se datorează unor anticorpi sintetizaţi împotriva unor complexe formate din Sedormid şi trombocite. Ackroiyd explică fenomenul prin aceea că medicamentul realizează o legătură foarte labilă cu suprafaţa trombocitului, iar anticorpul se va combina apoi cu complexul Sedormid-trombocit, conducând la distrucţia acestuia din urmă. Această descoperire a determinat pe alţi cercetători să încerce identificarea unor anticorpi antiplachetari în purpura idiopatică. Astăzi este cunoscut că cei mai mulţi pacienţi cu purpură trombocitopenică idiopatică au autoanticorpi în plasmă şi pe suprafaţa propriilor lor trombocite, ceea ce conduce la o scurtare a duratei de viaţă a plachetelor, datorită distrugerii premature în splină.

În 1951, Harrington a evidenţiat „in vivo" (la el însuşi) aceşti anticorpi, arătând că dacă transfuzează la voluntari normali plasma luată de la bolnavi, se obţine o trombocitopenie prelungită (fig. 11.5).

Anticorpii antitrombocitari sunt imunoglobuline de tip IgG şi pot traversa placenta, de aceea nou-născuţii din mame bolnave au trombocitopenie în primele zile de viaţă.

Durata de viaţă a trombocitelor, la pacienţii cu purpura trombocitopenică autoimună este scurtată la aproximativ 1—2 zile sau mai puţin (chiar 5 ore) în comparaţie cu cea normală care este de 10 zile. Urmărirea prin trombocite marcate cu Cr^{51} a arătat că la 30% din pacienţi acestea sunt distruse numai în splină, iar la restul de bolnavi, distrucţia are loc şi în splină şi în ficat.

Purpura trombocitopenică autoimună idiopatică poate avea o evoluţie acută sau cronică, între aceste două forme există diferenţe privind vârsta la debut, tabloul clinic şi răspunsul la tratament.

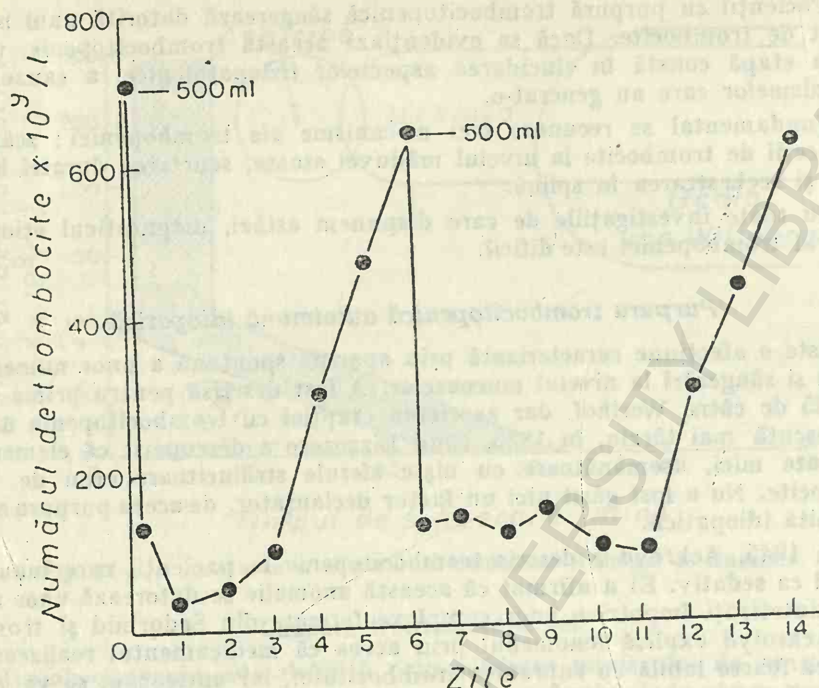


Fig. 11.5 — **Modificările înregistrate de numărul de trombocite la un individ normal care este de două ori transfuzat cu 500 ml plasmă de la un pacient cu PTI. Reducerea numărului de trombocite se datorează existenței anticorpilor antiplachetari în plasma donatorului.**

Purpura trombocitopenică autoimună idiopatică acută

Se poate observa la toate vârstele, dar formele cele mai frecvente sunt la copiii sub 5 ani. Două treimi din acești copii au în antecedente o infecție acută virală a căilor respiratorii superioare. Au fost incriminați următorii agenți virali: virusul gripal, rubeolic, Epstein-Barr. Trombocitopenia este o complicație obișnuită în infectarea cu HIV chiar la pacienții asimptomatici, în hepatita virală și în toxoplasmoza acută.

Debutul este brusc, cu un rash peteșial care acoperă aproape toate suprafețele corpului, cu epistaxis, gingivoragii și bule hemoragice în cavitatea bucală. Sângerările gastrointestinale și hematuria sunt comune. La examenul fizic nu se constată splenomegalie sau adenopatie.

Datele de laborator sunt foarte importante. Obișnuit, numărul de trombocite este mai mic cu $50 \times 10^9/l$ ($<50\,000/mm^3$). Valoarea hemoglobinei este normală: uneori poate apare o anemie acută posthemoragică. Formula leucocitară normală fără celule atipice, exclude leucemia acută. Timpul de sângerare este prelungit mai ales când trombocitele sunt în jurul valorii de $20 \times 10^9/l$ ($20\,000/mm^3$).

Măduva osoasă este normală, chiar cu un număr crescut de megacariocite, acestea sunt însă inhibate în maturație, au citoplasma bazofilă și sunt netrombocitogene. Nu se constată anomalii ale seriei megacariocitare. Puncția

medulară exclude leucemia acută, trombocitopenia severă din sindromul hemolitico-uremic sau din CID post-meningococic.

În 90% din cazuri este o boală autolimitată, cei mai mulţi copii se vindecă în decurs de 6 săptămâni — 6 luni.

Tratamentul include: supravegherea copilului, igiena tegumentelor şi a mucoaselor (spălături bucale cu bicarbonat de sodiu şi badijonaj cu soluţie de stamicină). Periajul este obligatoriu de 2—3 ori pe zi, în scopul îndepărtării cheagurilor de sânge ce constituie medii de cultură ideale pentru flora bucală. Corticoterapia 2 mg/kilocorp/zi este indicată numai în cazurile grave, pentru o perioadă scurtă de timp. De asemenea, se recurge la transfuziile de masă trombocitară numai în formele foarte severe. Beneficiul este mic, deoarece trombocitele transfuzate vor fi şi ele rapid distruse şi epurate de sistemul monocit-macrofag. Dacă există riscul hemoragiilor cerebrale se indică plasmafereza.

Mortalitatea este redusă: cel mai mare pericol îl reprezintă hemoragia intracraniană.

Dacă s-ar practica splenectomia, riscul unei septicemii post-operatorii ar fi mai mare decât la adulţi. Când se recurge la această formă „extremă" de tratament, este obligatorie vaccinarea copilului cu vaccin antipneumococic cu 2 săptămâni înainte de splenectomie.

Dintre cazurile de purpură trombocitopenică idiopatică 20% se pot croniciza: trombocitopenia poate să dureze mai mult de 6 luni şi un număr foarte mic de pacienţi să rămână cu valori la limita inferioară a normalului.

Purpura trombocitopenică autoimună cronică

Forma cronică a purpurei se observă în special la vârsta între 10 şi 30 ani, dar şi la indivizi peste 45 ani. Predomină la femei, raportul fiind de 3:1. Debutul este insidios, în anamneză nu se descoperă un eveniment infecţios recent.

Semnele şi simptomele bolii sunt reprezentate de o stare de astenie fizică, în unele cazuri peteşii, echimoze spontane care evoluează o perioadă mai lungă decât la omul sănătos. Epistaxisurile, gingivoragiile mici, zilnice, sunt comune la toate cazurile; rare bule hemoragice se pot observa în cavitatea bucală în regiunea jugală (unde trauma mecanică este mai mare). Nu se observă hematoame profunde sau hemartroze. Hemoragia este foarte frecventă şi conduce pacientul la primul consult medical. Sângerările gastro-intestinale, hematuria, sunt prezente, dar mai rar decât în PTI acută. Hemoragia intracraniană este foarte rară (3%). La examenul clinic nu se palpează splina: dacă există splenomegalie se pune sub semnul întrebării purpura trombocitopenică autoimună cronică.

Hemograma arată un număr de trombocite de $20—80 \times 10^9$/litru ($20\,000—80\,000/mm^3$) la majoritatea pacienţilor. Hemoglobina poate avea o valoare scăzută datorită sângerărilor cronice (menometroragii, hematurie), dar în general valoarea Hb este de 11 g/dl—10 g/dl cu reticulocite uşor crescute.

Formula leucocitară este fără atipii celulare. Este obligatorie pentru diagnostic cercetarea măduvei osoase. Se descrie un număr crescut de megacariocite tinere (de 4—8 ori faţă de numărul normal). Aceste megacariocite pot fi mai mari dar nu au atipii în citoplasmă. Reducerea sau absenţa necariocitelor la examinarea măduvei osoase pune sub semnul întrebării diag-

nosticul de purpură trombopenică autoimună idiopatică. Se exclud prin puncţie trombocitopenia, datorită anemiei aplastice, leucemia acută şi cronică, infiltrarea cu celule de tip mielom multiplu, limfoamele ne-hodgkiniene, metastazele de carcinom.

Aceşti bolnavi au o boală autoimună cu anticorpi antiglicoproteine, deci membrana trombocitului, faţă de complexul format din IIb—IIIa, sau numai faţă de glicoproteina Ib. Deşi aceşti auto-anticorpi, ar funcţiona după modelul de opsonine, prezenţa lor accelerează epurarea prin intermediul receptorului Fc al celulelor din sistemul monocit — macrofag, în special la nivelul splinei, dar într-o măsură importantă şi în ficat.

Tratamentul este diferit, complex şi uneori fără succes Când se ia o decizie terapeutică trebuie să avem în vedere vârsta pacientului, alte boli asociate (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat) şi severitatea bolii (vezi tabelul 11.3).

Tabelul 11.3

Rezultatele tratamentului în purpura trombocitopenică imună cronică (P.T.cr.)

	Număr de bolnavi
Total bolnavi	934
Remisiune spontană fără tratament	9 (1%)
Corticoterapie	
Total pacienţi trataţi	918
Remisiuni complete	262 (35%)
Splenectomia	
Total pacienţi splenectomizaţi	399
Remisiune completă	259 (65%)
Imunosupresia	
Total pacienţi trataţi	120
Remisiune completă	20 (17%)
Total pacienţi trataţi	925
Remisiuni complete	541 (58%)

Datele au fost extrase din statistica lui Pizzato J. şi Ambriz R. (1984).

Tratamentul corticoterapic se începe cu o doză de 1 mg/kilocorp/zi. Cu acest tratament, în 50% din cazuri, se obţine remisiune parţială : cu creşterea trombocitelor la 100—150 × 10^9/litru (100 000—150 000/mm^3) cu dispariţia sindromului hemoragipar. Răspunsul bun apare în decurs de 6 săptămâni — 3 luni. Corticoterapia, în cazurile în care menţin o trombocitopenie moderată : 40—60 ×109 litru (40 000—60 000/mm^3), se menţine la o doză de 30 mg — 20 mg pe zi până la 6 luni. Splenectomia se decide în cazurile rezistente la corticoterapie. Un argument în favoarea ei ar fi marcarea trombocitelor şi urmărirea traseului. Captarea, în special la nivelul splinei, ne oferă şansa unui succes terapeutic. Din totalul de pacienţi propuşi pentru splenectomie, două treimi vor beneficia de acest act chirurgical cu risc intrinsec de 0,7%. După splenectomie se poate ajunge la valori normale ale numărului de trombocite, care se pot menţine în remisiune completă toată viaţa ;

uneori, după un număr variabil de ani, apare recăderea bolii. La pacienții care nu au răspuns la splenectomie și continuă să aibă trombocitopenie moderată, cu manifestări clinice, se poate relua corticoterapia cu o doză medie (20—10 mg/zi), perioade lungi de timp, sub controlul EKG, al glicemiei și al valorilor tensiunii arteriale.

În cazurile rezistente la corticoterapie, când temporizăm splenectomia, sau pacientul nu este de acord cu acest act chirurgical, ne gândim la un tratament cu imunosupresoare de tipul imuran (azathioprina) o perioadă de cel puțin 3 luni : la tratament se mai poate adăuga vinblastin 5 mg, în perfuzie o dată pe săptămână × 4 perfuzii, după care se poate vedea efectul acestui medicament. Mai sunt indicate pentru imunosupresie ciclofosfamida per os 50 mg pe zi × 2 luni. Dacă după acest interval de timp numărul de trombocite rămâne constant mic oprim medicamentul. Un agent terapeutic încercat de aproape 10 ani, în cazurile rezistente este denazolul (600—800 mg/zi), un androgen de sinteză, dar administrarea la femei poate avea și efecte adverse minore. Un tratament recent constă în administrarea de gama-globulină intravenos în doză mare, în ideea blocadei temporare a sistemului monocit-macrofag.

Dacă am parcurs toate aceste indicații de tratament și le-am aplicat cu prudență, există un procent de cazuri (15%) care rămân cu trombocitopenie moderată, fără sângerări grave. Aceste cazuri pot duce o viață normală 20—30 de ani. O altă situație clinică o constituie cazurile de purpură trombocitopenică autoimună cronică cu o evoluție ciclică : debutează cu o trombocitopenie moderată, cu sângerări cutaneo-mucoase ce se remit spontan, dar la un interval de timp, apare un nou val de peteșii și trombopenie în hemogramă. Formele acestea ciclice, sunt caracteristice vârstelor peste 50—60 ani și sunt foarte rare.

Cele 2 forme de purpură trombopenică autoimună, acută și cronică, sunt prezentate comparativ în scop didactic, în tabelul 11.4.

Tabelul 11.4

Comparație între cele 2 forme de purpură trombocitopenică autoimună : cronică și acută

Forma de boală	*Acută*	*Cronică*
Vârsta	2—6 ani	20—40 ani
Sexul : Femei/Bărbați	1 : 1	3 : 1
Antecedente infecțioase	Frecvente	Absente sau foarte rare
Numărul de trombocite	20 000/mm³ (20×10⁹/litru)	30×100×10⁹ litru (30 000—100 000/mm³)
Debutul simptomelor	Acut, sever, dramatic	Gradat, lent
Bule hemoragice pe mucoase	Prezente, frecvent	Neobișnuite
Durata	2—6 săptămâni	Ani
Remisiuni spontane	80% din cazuri	Foarte rare
Răspunsul la corticoterapie	Nu este indicat decât în cazuri severe, rezultate bune	Parțial
Răspuns la splenectomie	Nu se indică	Bun
Imunosupresie	Nu se indică	Variabil

Purpură trombopenică autoimună secundară

Purpura trombocitopenică autoimună ar putea precede cu câţiva ani alte manifestări din lupusul sistemic eritematos (LES), sau poate să apară ca o complicaţie în cursul bolii. De asemenea, trombocitopenia este întâlnită şi în leucemia limfatică cronică precum şi în limfoame, prin dislocarea măduvei sau prin proces autoimun.

Trombocitopenia apare astăzi în infecţia cu HIV. Acest aspect clinic trebuie avut în vedere la grupul de indivizi cu risc mare de infecţie : hemofilici politransfuzaţi, homosexuali şi cei care folosesc droguri pe cale intravenoasă. Trombocitopenia poate fi (1) simptomul iniţial al infecţiei cu HIV, (2) o manifestare a bolii SIDA cu evoluţie rapidă.

Simptomele caracteristice pentru SIDA apar mai repede la purtătorii cu HIV şi trombocitopenie, decât la grupul de indivizi purtători de HIV fără alte semne. Astăzi este cunoscut că infecţia cu HIV are un loc special în patogenia trombocitopeniei imune.

Megacariocitele din măduvă sunt în număr normal, au anomalii morfologice ; infectarea cu HIV perturbă maturarea megacariocitului şi procesul de fragmentare a citoplasmei cu formarea de trombocite. În plus există autoanticorpi IgG anti-glicoproteine IIIa din membrana trombocitului. Particular este faptul că, în prezenţa acestei afectări a măduvei osoase, probabil la nivelul precursorilor, trombocitopenia este de 40×10^9/litru (40 000/mm^3), cu o durată de viaţă moderat redusă, comparativ cu aceea a trombocitelor din P.T.I. cronic, iar sechestrarea în ficat şi splină este absentă. Astăzi se încearcă în această formă particulară de purpură trombocitopenică indusă de HIV tratamentul cu zidovudine (AZT) · 200 mg la 4 ore.

Purpura trombocitopenică alloimună

În această categorie se disting 2 entităţi clinice :

1. purpura alloimună neonatală
2. purpura posttransfuzională

Purpura alloimună neonatală

Ca şi anemia hemolitică a nou-născutului purpura alloimună neo-natală are la bază un mecanism de incompatibilitate materno-fetală. Incidenţa este de 1 la 5 000 naşteri.

Trombocitopenia se datorează trecerii transplacentare a anticorpilor antiplachetari elaboraţi de mamă împotriva antigenelor trombocitare ale fătului, care în 50% din cazuri aparţin sistemului Pl^{A1} şi care sunt străine pentru organismul matern.

La scurt timp după naştere, nou-născutul dezvoltă un sindrom hemoragipar cu peteşii, echimoze, hematoame, iar numărul de trombocite este sub 35 000/mm^3. Manifestările sunt mai puţin pregnante la prima naştere, însă ulterior ceilalţi nou-născuţi vor fi sever afectaţi, cu leziuni neurologice grave.

Mortalitatea este de 15%. Dacă se recunoaşte acest tip de purpură se indică cezariană.

Purpura post-transfuzională

Este o purpură rară care apare la o săptămână după o transfuzie de sânge integral sau de masă trombocitară.

Aceşti pacienţi, de obicei femei, dezvoltă anticorpi împotriva unui antigen plachetar determinat genetic (Pl^{A1}) şi prezent la 98% din populaţie. Deşi la 1 din 50 de transfuzaţi este absent acest antigen trombocitar, purpura peste foarte rară şi producerea de anticorpi antiplachetari este trecătoare. Numărul de trombocite este de obicei sub 10 000/mm^3 şi trombocitopenia poate persista 2—6 săptămâni.

Anticorpii anti-Pl^{A1} pot fi detectaţi la cei mai mulţi dintre pacienţi prin tehnici de aglutinare şi fixare a complementului. Totuşi, purpura post-transfuzională se poate manifesta uneori şi la bărbaţi cu $AgPl^{A1}$ prezent.

Se încearcă tratament cu corticoteroizi, dar severitatea trombocitopeniei cu risc mare de hemoragii impune deseori plasmafereza sau exsanguinotransfuzia.

Perfuziile de masă trombocitară sunt ineficiente.

Purpura trombopenică post-medicamentoasă

Purpura trombopenică post-medicamentoasă este mai frecventă decât purpura trombopenică idiopatică, autoimună.

Medicamentele implicate în declanşarea purpurei trombopenice sunt enumerate în tabelul 11.5.

Tabelul 11.5

Medicamente care provoacă trombocitopenia

I. *Acţiune la nivelul măduvei osoase* (scăderea producţiei de trombocite)
- A. Medicamente citotoxice medulare
  1. Severe: citosin — arabinosida, daunorubicin
  2. Moderate: Busulfan, methotrexat, 6-mercaptopurina, ciclofosfamida
  3. Benignă: produse din Vinca Rosea (Vinblastin şi Vincristin)
- B. Diureticele thiazidice
- C. Etanolul
- D. Estrogeni

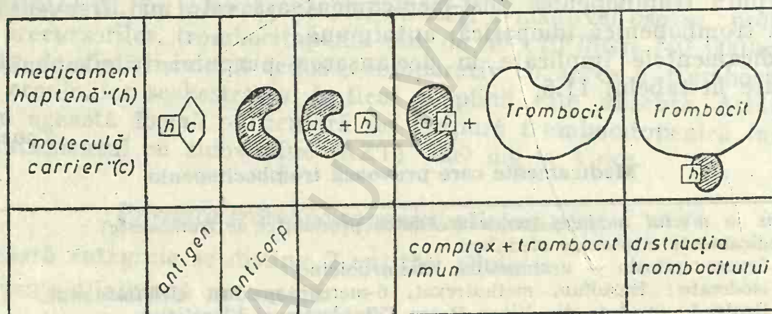
II. *Distrucţie de tip imun a trombocitelor*
- A. Suspiciune clinică plus date experimentale evidente
  1. Antibioticele: sulfatiazolul, novobiocinul
  2. Alcaloizi din cinchona: chinidina şi chinina
  3. Alcaloizi din alimente:
  4. Sedative: hipnotice, anticonvulsivante, carbamazepin
  5. Medicamente arsenicale folosite pentru tratamentul luesului
  6. Digitoxina
  7. Metil-dopa
  8. Stibophen
- B. Suspiciune clinică
  1. Aspirina
  2. Clorpropamida
  3. Clorochina
  4. Chlorothiazidele şi hidroclorothiazidele
  5. Sărurile de aur
  6. Insecticidele
  7. Sulfamethoxazol, sulfadiazina, sulfamerazina, sulfizoxazol, sulfametazina, sulfadimetin
  8. Heparina

În grupul de purpure trombocitopenice, prin distrucție de tip imun, medicamentele pot scurta durata de viață a trombocitelor prin 2 mecanisme (vezi fig. 11.6) :

a) medicamentul funcționează ca o haptenă : pentru a-și dobândi antigenicitatea este necesară legarea de o proteină plasmatică („carrier"). Organismul va fabrica anticorpi împotriva complexului antigenic medicament + proteină. Rezultă complexe imune care se atașează la suprafața trombocitelor prin intermediul receptorului Fc. Astfel, adsorbția complexelor este nespecifică, iar plachetele sunt „spectatori inovenți" în această reacție. Trombocitele purtătoare de complexe imune sunt rapid îndepărtate din circulație de către SRE (sistemul monocit-macrofag);

b) medicamentul sau un metabolit al său se leagă de trombocite la nivelul unui receptor specific. Organismul formează anticorpi împotriva complexului medicament + trombocit, care vor distruge numai trombocitele care au reacționat cu medicamentul, celelalte rămânând indemne.

Datele curente de laborator pot identifica agentul cauzal numai la 10% din pacienții cu purpură trombocitopenică post-medicamentoasă. Cea mai bună dovadă este îndepărtarea medicamentului urmată de creșterea promptă a numărului de trombocite.



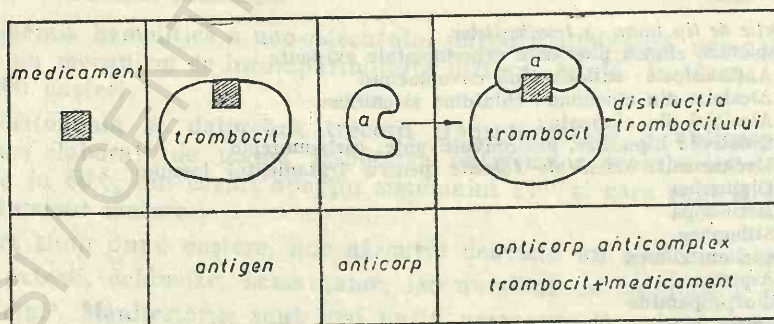


Fig. 11.6 — **Purpura post-medicamentoasă.**

1) Ipoteza „purtătorului inocent de complex imun" în purpura post-medicamentoasă.

2) Purpura post-medicamentoasă, medicamentul se atașează pe un „locus" specific al trombocitului se formează anticorpi anti-complex medicament-trombocit.

Purpurele post-medicamentoase au în tabloul clinic un sindrom hemoragipar cutaneo-mucos sever, cu peteșii, hematoame, gingivoragii și chiar bule hemoragice.

În hemogramă numărul de trombocite este foarte scăzut $10—20 \times 10^9$/litru (10 000—20 000/mm^3). Formula leucocitară este normală, cu o modestă leucocitoză. Se cercetează aspectul măduvei sternale care obligatoriu trebuie să aibă megacariocite crescute numeric, de aspect morfologic normal, intens trombocitogene, cu citoplasma granulară azurofilă. Prin prezența acestor megacariocite intens trombocitogene, fără vacuole, distingem aspiratul medular din purpura acută post-medicamentoasă de aspiratul din purpura trombopenică imună idiopatică (PTI acut sau cronic) în care megacariocitele sunt crescute numeric dar majoritatea sunt tinere.

Tratamentul include : întreruperea medicamentului, medicație de suport a volumului plasmatic, corticoterapie, plasmafereză și chiar perfuzia cu masă trombocitară dacă trombocitopenia se menține severă.

În grupul de purpure trombocitopenice post-medicamentoase al căror prototip rămâne purpura imună indusă de chinidină, purpura post-administrare de săruri de aur, se observă la 1—3% din pacienții tratați. Etiologia imună este suspectată, dar nu este complet dovedită. Examenul măduvei osoase arată un număr normal de trombocite, cu unele vacuolizări care ridică suspiciunea asocierii unei acțiuni centrale a sărurilor de aur. Debutul clinic și hematologic este brusc, asemănător cu cel din purpura indusă de chinidină, dar durata bolii este mult mai lungă. De aceea pe lângă corticoterapie este necesar să ne gândim și la splenectomie.

Purpura trombocitopenică indusă de heparină este destul de frecventă (10%). Trombocitopenia este produsă prin atașarea la suprafața trombocitelor a complexelor imune, anticorp-medicament, urmată de distrugerea lor SRE. În unele cazuri, heparina poate determina o aglutinare directă a trombocitelor, fiind posibilă apariția paradoxală a trombozelor (în 10% din cazuri).

Purpura trombotică trombocitopenică — PTT
(Sindromul Moschkowitz)

Reprezintă o afectare difuză a microcirculației caracterizată prin debut acut cu febra (90%), simptome neurologice, purpură trombocitopenică, anemie hemolitică microangiopatică și disfuncție renală severă. Cauzele acestui sindrom au rămas încă necunoscute.

S-a constatat o prevalență pentru sexul feminin, vârsta medie fiind 39 ani. La aproape 1/3 din pacienți a fost consemnată prezența în antecedente a unei infecții de tract respirator superior.

Au fost incriminați de asemenea numeroși factori : consumul de anticoncepționale orale și antibiotice, sarcina, intervențiile chirurgicale, vaccinurile, infecțiile cu meningococ, virusul Coxsackie tip B și mycoplasme.

În patogeneza PTT ar putea fi implicat un răspuns imun anormal la variate antigene, având în vedere asocierea acestui sindrom cu lupusul eritematos sistemic (LES), cu niveluri scăzute ale complementului seric și cu prezența unor fracțiuni ale complementului în leziunile vasculare. Succesul terapeutic recent, obținut cu plasmafereză sau exsanguinotransfuzie, a condus la ipoteza că leziunile vasculare, sechestrarea trombocitelor și microtrombo-

zele vasculare s-ar datora unei depuneri de complexe imune în arteriole și capilare. Totuși, existența complexelor imune circulante în PTT nu a putut fi confirmată.

Leziunile anatomo-patologice caracteristice sunt reprezentate de trombii hialini care determină obstrucția arteriolelor și capilarelor din toate țesuturile organismului. Deși în vecinătatea leziunilor poate exista o proliferare endotelială, reacția inflamației vasculare este absentă. Se presupune că materialul hialin ar fi constituit din plachete agregate, înconjurate de straturi subțiri de fibrină.

Clinic, sindromul hemoragipar se manifestă prin : peteșii, echimoze, sângerări gastro-intestinale, hematurie, hemoragii retiniene. Simptomele neurologice includ : cefalee, vertij, convulsii, pareze, afazie. Disfuncția renală este progresivă cu proteinurie, hematurie, retenție azotată.

Aproape toți pacienții au la debut un număr de trombocite sub 50 000/mm³. Frotiul de sânge periferic arată o modificare specifică unei anemii hemolitice microangiopatice cu fragmente de eritrocite (schistocite), hematii în coif și normoblaști. De obicei există o reticulocitoză marcată, iar testul Coombs este negativ. Inițial datele de laborator nu sugerează o CID, dar odată cu apariția insuficienței hepatice și renale aceasta devine evidentă.

Sindromul hemolitico-uremic (Gasser) al copiilor și tinerilor este asemănător cu PTT, dar semnele și simptomele neurologice sunt rare.

Mortalitatea în PTT este foarte ridicată (50—80%). Eficacitatea tratamentului este dificil de evaluat. Splenectomia, dozele masive de corticosteroizi, antiagregantele plachetare au fost folosite cu rezultate variabile.

Recent, plasmafereza și exsanguinotransfuzia au îmbunătățit prognosticul acestor bolnavi.

Transfuzia de trombocite

Este posibil ca în unele cazuri de trombocitopenii severe, să se ridice, temporar, numărul de trombocite prin transfuzii de trombocite. Indicația principală pentru transfuzia de trombocite este un sindrom hemoragic sever, prin producție scăzută de trombocite. Dacă trombocitopenia este rezultatul distrucției sau sechestrării excesive, răspunsul la transfuzia de trombocite este nul. Transfuzia de trombocite se face sub forma de concentrat trombocitar, controlat biologic (testarea pentru HIV) și trebuie administrat foarte repede după recoltarea de la donator, în cel mult 5 zile. Scopul transfuziei cu concentrat trombocitar este creșterea numărului de trombocite la 20×10^9/litru (20 000/mm³), deoarece o hemoragie severă este rară peste acest nivel. Transfuzia de masă trombocitară ar mai putea fi indicată la un pacient cu trombocitopenie înainte de un act chirurgical, care se impune ca urgență.

SINDROAME HEMORAGIPARE PRIN ANOMALII ALE COAGULĂRII

Defectele în etapa coagulării pot fi convențional împărțite în două categorii. Prima și cea mai importantă este aceea în care sunt grupați bolnavii cu defecte dobândite ale anumitor factori (protrombina, factorul VII, IX, X), care apar în urma tratamentului cu medicamente anticoagulante, prin de-

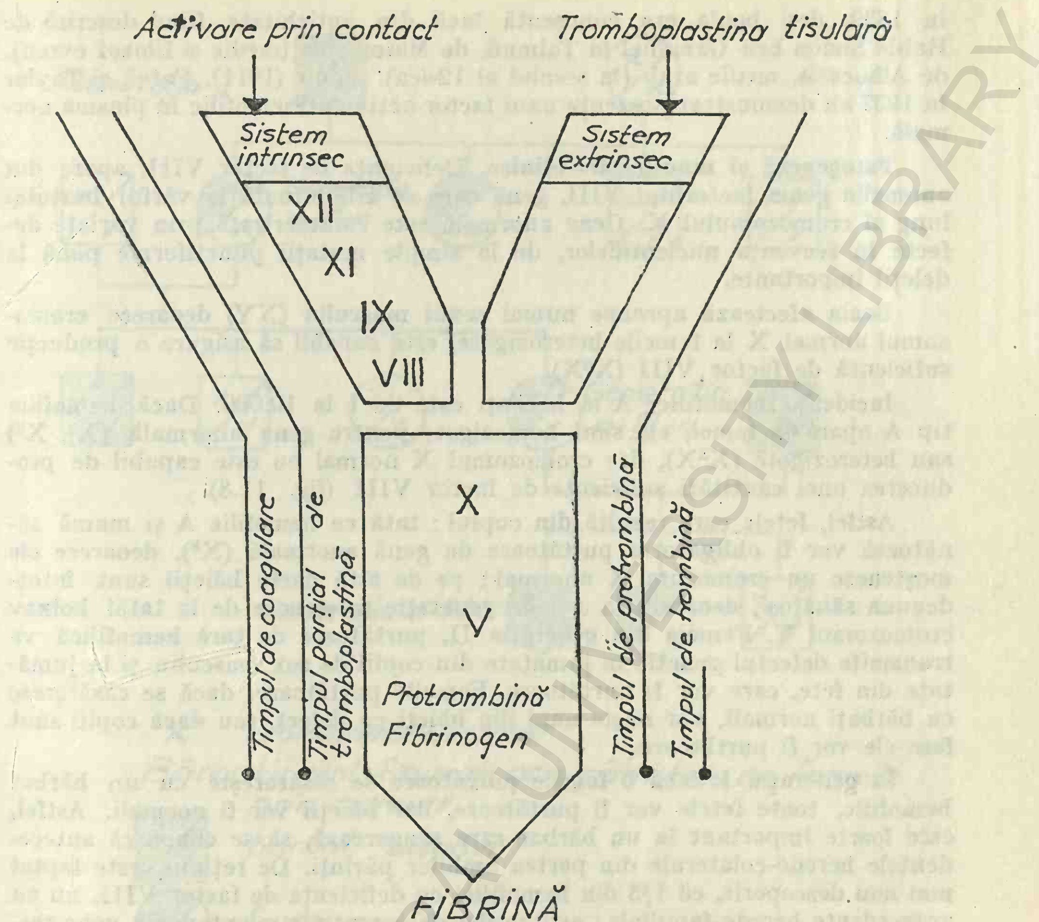


Fig. 11.7 — Testele de laborator în sindroamele hemoragipare prin anomalii ale coagulării.

ficiențe ale vitaminei K și ca rezultat al bolilor hepatice. A doua, cu un număr mai mic de bolnavi, este cea a pacienților cu defecte congenitale ale unuia din factorii coagulării (80% sunt cu deficiența factorului VIII, 10—20% cu deficiența factorului IX și 1% cu diferite defecte congenitale ale factorilor coagulării.

În figura 11.7 sunt prezentate testele utile în diagnosticul sindroamelor hemoragipare asociate cu anomalii ale coagulării atât prin afectarea sistemului intrinsec cât și a celui extrinsec.

Hemofilia A, deficiența factorului VIII

Hemofilia tip A este un sindrom hemoragipar sever care apare la copii de sex masculin și este dependentă de transmiterea unei gene anormale legată de cromozomul X. Termenul de hemofilie a fost introdus prima dată de Schönlein

în 1839, deşi boala era cunoscută încă din antichitate, fiind descrisă de Rabbi Simon ben Gamaliel în Talmud, de Maimonide (medic şi filozof evreu), de Albucasis, medic arab (în secolul al 12-lea). Addis (1911), Patek şi Taylor în 1937 au demonstrat prezenţa unui factor activ antihemofilic în plasma normală.

Patogeneză şi manifestări clinice. Deficienţa de factor VIII, apare din anomalia genei factorului VIII, genă care se află situată la vârful braţului lung al cromozomului X. Gena anormală este caracterizată prin variate defecte în secvenţa nucleotidelor, de la simple mutaţii punctiforme până la deleţii importante.

Boala afectează aproape numai sexul masculin (XY) deoarece cromozomul normal X la femeile heterozigote, este capabil să asigure o producţie suficientă de factor VIII (X^hX).

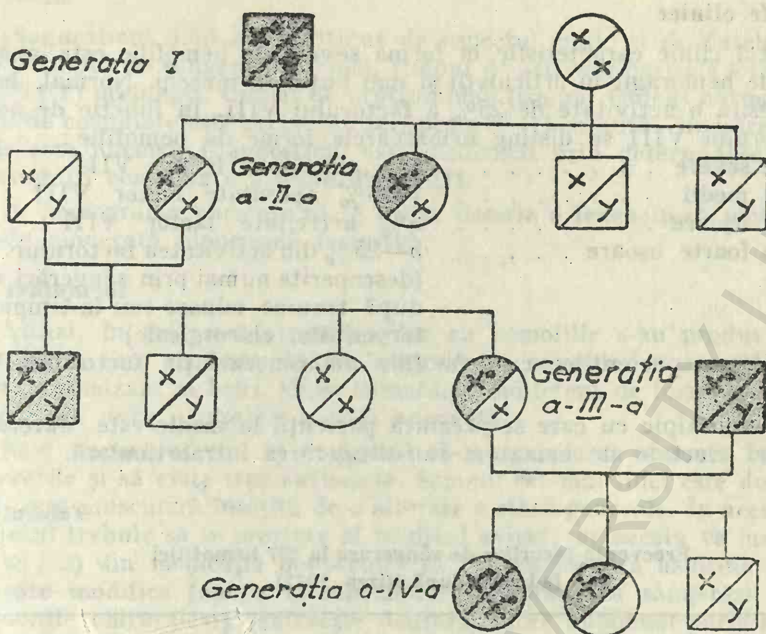
Incidenţa hemofiliei A la bărbaţi este de 1 la 10 000. Dacă hemofilia tip A apare la femei, ele sunt homozigote pentru gena anormală (X^h, X^h) sau heterozigote (X^hX), dar cromozomul X normal nu este capabil de producerea unei cantităţi suficiente de factor VIII (fig. 11.8).

Astfel, fetele care rezultă din cuplul : tată cu hemofilie A şi mamă sănătoasă vor fi obligatoriu purtătoare de genă anormală (X^h), deoarece ele moştenesc un cromozom X anormal ; pe de altă parte băieţii sunt întotdeauna sănătoşi, deoarece la a doua generaţie moştenesc de la tatăl bolnav cromozomul Y. Femeia din generaţia II, purtătoare de tară hemofilică va transmite defectul genetic la jumătate din copiii de sex masculin şi la jumătate din fete, care vor fi purtătoare. Femeile purtătoare, dacă se căsătoresc cu bărbaţi normali, vor naşte unul din băieţi cu defect, sau dacă copiii sunt fete ele vor fi purtătoare.

În generaţia I dacă o femeie purtătoare se căsătoreşte cu un bărbat hemofilic, toate fetele vor fi purtătoare, dar băieţii vor fi normali. Astfel, este foarte important la un bărbat care sângerează, să se cunoască antecedentele heredo-colaterale din partea ambilor părinţi. De reţinut, este faptul mai nou descoperit, că 1/3 din hemofilici cu deficienţa de factor VIII, nu au antecedente heredo-familiale ; este vorba de o mutaţie spontană în gena responsabilă de producţia de factor VIII.

Factorul VIII este o proteină cu greutate moleculară de 80 000 daltoni. În plasmă factorul VIII este găsit numai pe suprafaţa factorului von Willebrand cu rol de „carrier". Factorul VIII are activitate coagulantă numai când se combină cu acest factor von Willebrand. Factorul VIII este sintetizat de celula parenchimului hepatic. Concentraţia lui este de 10 μg/l, fiind foarte susceptibil la proteoliză, de aceea este denumit şi factorul labil al coagulării. Durata de viaţă este 8—12 ore. Activitatea factorului VIII este măsurată biologic prin capacitatea sa de a acţiona drept cofactor al factorului IX. Factorul von Willebrand, purtătorul lui în circulaţie, poate precipita cu anticorpi specifici, de aceea acest factor mai este cunoscut sub numele de antigen al factorului VIII (factor VIII-Ag).

În hemofilie cantitatea de factor von Willebrand este normală, deşi activitatea coagulantă a factorului VIII este depresată. Observaţia este importantă pentru descoperirea femeilor purtătoare de tară hemofilică, care vor avea o activitate coagulantă pe fiecare unitate de factor von Willebrand redusă la jumătate comparativ cu indivizii normali.



X° cromozomul anormal

Bărbatii sînt figuraţi prin pătrăţele iar femeile prin cercuri.

bărbati bolnavi

femei purtătoare

femei bolnave

Fig. 11.8 — **Model de transmitere a defectului genetic în hemofilia A.**

Diagnosticul de hemofilie tip A se poate pune prenatal prin analiza ADN fetal sau a sângelui fetal. ADN fetal este obţinut din vilozităţile chorionului în a 9-a săptămână sau prin amniocenteză între a 13-a şi a 16-a săptămână. Analiza ADN fetal se face după o metodă directă folosind un model de ADN apropiat sau indirect, prin metoda de fragmentare şi analiză a fiecărui segment al ADN.

Sângele fetal, recoltat mai târziu în evoluţia sarcinii în a 18—20-a săptămână este cercetat pentru activitatea coagulantă a factorului VIII şi prin metode de reactivitate imunologică.

Aspecte clinice

Aspectul clinic caracteristic în forma severă de hemofilie este apariţia spontană de hemoragii în articulaţii şi mai puţin în muşchi. Normal, hemostaza, necesită o activitate de 25% a factorului VIII. În funcţie de activitatea factorului VIII se disting următoarele forme de hemofilie:

Forme severe	1% activitate factor VIII
Forme medii	1—5% activitate factor VIII
Forme uşoare	5% activitate factor VIII
Forme foarte uşoare	5—25% din activitatea factorului VIII (descoperite numai prin sângerări mari după traume minore sau în timpul intervenţiilor chirurgicale)

Majoritatea pacienţilor cu hemofilie au concentraţia factorului VIII sub 5%.

Simptomul tipic cu care se prezintă pacienţii la medic este durerea la nivelul ariei afectate de hematom sau sângerarea intraarticulară.

Tabelul 11.6

Frecvenţa locurilor de sângerare la 207 hemofilici (adaptat după Rizza, 1977)

Leziuni sau operaţie	*Procentul*
Hemartroze	79
Hematoame în muşchi	15
Hematurie Epistaxis Sângerări gastro-intestinale Extracţii dentare Acte chirurgicale majore	6

Sindromul hemoragipar se constituie de obicei după o perioadă de ore sau zile de la traumatism. În formele severe manifestările sunt aparent spontane, nelegate de o leziune cunoscută. Hematoamele pot fi foarte mari uneori, determinând compresie venoasă (pseudoflebită), necroza masei musculare sau afectarea ischemică a nervului. Bolnavii cu hemofilie, deseori dezvoltă neuropatie femurală, datorită compresiei exercitate de hematoamele retroperitoneale. Unele hematoame se calcifică şi pot lua un aspect pseudotumoral.

Hemartrozele afectează articulaţiile mari: genunchii, coate, gleznă, umăr. Prezenţa sângelui în articulaţie declanşează inflamaţia sinovialei, iar sângerările repetate erodează cartilajul articular şi determină osteoartrită, fibroză articulară cu anchiloză şi reducerea funcţionalităţii articulare. Masele musculare vor fi atrofiate ca un fenomen secundar.

Foarte importantă este sângerarea orofaringiană şi cea de la nivelul sistemului nervos central. Aceasta din urmă se poate manifesta în lipsa unui traumatism cranio-cerebral în antecedente sau a unei leziuni specifice şi reprezintă 20—30% din cauzele de deces.

Diagnostic

Diagnosticul bolii este susţinut de aspectul clinic şi de datele de laborator: timpul de sângerare normal, timpul de activare parţială a tromboplastinei (TPT) prelungit, timpul de protrombină (timpul Quick) normal. Timpul global de coagulare este prelungit net, peste 5—11 minute. Numărul de trombocite este normal. Diagnosticul este confirmat prin determinarea specifică a activităţii coagulante a factorului VIII.

În hemograma pacientului se poate descrie o leucocitoză moderată şi o anemie moderată hipocromă feriprivă.

Tratament

Astăzi, în tratamentul pacienţilor cu hemofilie s-au produs modificări importante, care au îmbunătăţit longevitatea cazurilor şi au redus din aspectul infirmizant al bolii. Mulţi hemofilici, indiferent de forma de exprimare a bolii, pot avea o inserţie socială adecvată.

Este important ca: 1) pacientul să-şi recunoască semnele care preced sângerările şi să evite traumatismele. Semnul cel mai fidel este durerea articulară sau musculară însoţită de o alterare a stării generale. În acest moment pacientul trebuie să se prezinte la medicul avizat, iar acesta va începe tratamentul; 2) din medicaţia bolnavului să fie îndepărtată aspirina pentru că ea poate modifica funcţia trombocitelor cu agravarea sângerării; 3) Orice intervenţie chirurgicală (extracţie dentară, ulcer duodenal perforat, apendicită acută) să fie supravegheată de medicul hematolog.

Produsele standard pentru tratamentul hemofiliei A sunt:

— crioprecipitatul care conţine jumătate din activitatea factorului VIII din plasma proaspătă. Este folosit în orice condiţie, fiind găsit în staţiile de recoltare şi conservare a sângelui, chiar în oraşe mai mici, regionale. Se administrează intravenos;

— concentratul de factor VIII, preparat de la mulţi donatori; se prezintă ca o pudră liofilizată. El poate fi păstrat acasă la pacient, în frigiderul obişnuit la 4°C. Redizolvarea lui se face cu puţin timp înainte de administrarea intravenoasă.

Pentru a reduce riscul infectării cu HIV, datorită acestui factor VIII recoltat de la un mare număr de donatori (500—5 000 donatori) astăzi, produsul final este tratat prin încălzire la 80°C timp de 72 h, proces care distruge virusul.

Fiecare unitate de factor VIII, care este prezentă în 1 ml de plasmă normală, va creşte nivelul factorului VIII din plasma pacientului cu 2%/kilocorp. Infuzia cu factor VIII se face continuu sau de două ori pe zi, pentru a menţine o concentraţie de factor VIII activă. Perfuzarea se face 3—4 zile în funcţie de parametrii de laborator.

În formele medii şi uşoare de hemofilie este indicat tratamentul cu demopresin (DDAVP); dacă pacienţii trebuie să suporte o extracţie dentară, preventiv se indică EACA (acidul amino-caproic) 4—6 g de 4 ori pe zi. Acesta este un medicament puternic antifibrinolitic care inhibă activatorul tisular al plasminogenului, eliberat în cursul extracţiei dentare, şi care ar putea împiedica formarea cheagului şi ar favoriza extinderea sângerării. Este

necesară spitalizarea bolnavului. Tratamentul cu EACA este menţinut 72—96 h. EACA este indicat şi în tratamentul hematuriei pentru a anihila acţiunea urokinazei.

Complicaţiile legate de tratament

1. Hepatita acută virală de tip B sau non A non B (C) cu posibilitatea de cronicizare până la tabloul de hepatită cronică activă sau ciroză.

2. Riscul ca în timp să dezvolte sindromul de imunodeficienţă.

3. Dezvoltarea de inhibitori ai factorului VIII la 5—10% din hemofilici. Anticoagulanţii dobândiţi sunt anticorpi de tip IgG; formarea lor se poate preveni prin doze moderate de prednison per os, pentru perioade scurte de timp, 4—6 săptămâni. Prezenţa acestor anticorpi impune creşterea dozei de factor VIII. Un procent mic de hemofilici, politransfuzaţi, uneori în urgenţă cu sânge proaspăt, controlat biologic (HIV, AgHBs), pot prezenta anemie hemolitică prin izoimunizare, cu test Coombs pozitiv anti A-sau anti-B.

Pacienţii cu hemofilie, formă severă sau medie, trebuie în mod obligatoriu să se prezinte la un consult ortopedic, pentru a preveni instalarea unor deformaţii articulare infirmizante. Ei trebuie să beneficieze permanent de un program de „gimnastică adaptată la hemofilie" pentru menţinerea masei musculare în stare funcţională.

Un ultim aspect este legat de descoperirea în familiile de hemofilici a tuturor femeilor purtătoare de tară hemofilică printr-o reacţie de analiză a ADN-ului (fragmentare urmată de analiză cromatografică). O descoperire mai recentă, reacţia polimerazei (polymerase chain reaction) (PCR) a permis amplificarea genomului ADN şi depistarea genei anormale. Această reacţie este larg-utilizată atât la femeile posibil purtătoare de tară, cât şi pentru diagnosticul precoce de hemofilie, în primele săptămâni de viaţă intrauterină prin analiza biopsiei din vilozităţile corionului. O educaţie sanitară de calitate în familie şi la şcoală oferă un suport psihologic deosebit pentru aceşti bolnavi sau pentru femeile purtătoare de tară, care trebuie să-şi avertizeze soţul de anomalia genetică pe care o poartă.

Deficienţa de factor IX (hemofilia B, boala Christmas)

În 1952, Biggs a descris hemofilia prin deficienţa factorului IX.

A fost denumită boala Christmas, după numele pacientului la care s-a descoperit această formă de hemofilie. Anomalia reprezintă 20% din totalul cazurilor de hemofilie observîndu-se la 1 la 100 000 de nou născuţi de sex masculin. Factorul IX este o proteină cu un singur lanţ de polipeptide cu greutatea de 55 000 de daltoni.

Este convertit în formă activă de factorul XI (forma activă) sau de complexul format din factorul VII şi factorul tisular (din calea extrinsecă). Factorul IX va activa factorul X în complex cu factorul VIII. Este sintetizat în ficat dependent de vitamina K. Diagnosticul de boală Christmas este pus când nivelul factorului IX scade sub 1%. Are o durată de viaţă mai lungă de 24 h. Deficienţa de factor IX este corectată printr-o administrare de plasmă proaspătă, sau printr-o fracţiune plasmatică bogată în complexul de protrombină (sub aspect liofilizat). Administrarea se face intravenos. Complicaţiile induse de tratament sunt hepatita sau SIDA. Perfuzarea concentratului de

complex protrombinic poate provoca o activare a sistemului de coagulare, existând pericolul trombozei. Administrarea de plasmă proaspătă cu factor IX, se poate face profilactic și la domiciliu. La acești pacienți, preoperator se adaugă la concentratul protrombinic doze mici de heparină, care va activa antitrombina III, și va reduce astfel hipercoagulabilitatea.

Boala von Willebrand
(Complexul factor VIII — factor von Willebrand)

Boala a fost descrisă în 1926 de von Willebrand la o serie de familii, în insulele din Marea Baltică. Este cel mai frecvent sindrom hemoragipar ereditar (1 caz la 800—1 000 indivizi sănătoși).

Factorul von Willebrand este o glicoproteină prezentă în plasmă, dormată din multimeri heterogeni cu greutate moleculară foarte diferită, între 400 000 și 20 milioane. Precursorul factorului von Willebrand este secretat de celula endotelială și de megacariocite.

Funcțiile factorului von Willebrand sunt : 1) favorizează adeziunea trombocitelor la zona subendotelială a vasului ; 2) este purtătorul plasmatic pentru factorul VIII, 1 moleculă de factor VIII fiind asociată cu 1 000 de subunități de factor von Willebrand. Concentrația plasmatică a factorului von Willebrand este de 10 mg/l.

Factorul von Willebrand prezintă la nivelul moleculei sale 2 situsuri de legare : unul pentru colagenul din structura subendotelială, celălalt pentru atașarea de un receptor specific de pe membrana trombocitului. Natura genetică a acestui defect este astăzi cunoscută. Modul de transmitere este autosomal dominant, gena implicată fiind situată pe cromozomul 12. Anomaliile factorului von Willebrand pot fi cantitative dar și calitative.

Diagnostic

Diagnosticul bolii von Willebrand se pune pe o combinație de teste : 1) timp de sângerare prelungit ; 2) reducerea concentrației plasmatice a factorului von Willebrand ; 3) absența agregării trombocitelor în prezența antibioticului ristocetină ; 4) reducerea activității coagulante a factorului VIII. Timpul de sângerare prelungit o diferențiază de hemofilia A și B.

Boala von Willebrand cu incidență crescută în populație se poate manifesta și la femei și la bărbați. Manifestările clinice variază cu tipul de boală ; ele pot fi ușoare sau severe. În general sunt prezente sângerările spontane la nivelul mucoaselor, mai rar la nivelul tegumentelor și nu se descriu hemartroze ca în cazul hemofiliilor. Hemoragia este repetată, uneori severă și conduce la anemie, feriprivă. Medicația contraceptivă poate crește nivelul plasmatic al factorului von Willebrand. Este recunoscut faptul că traume minore (extracții dentare) pot induce sângerări prelungite. În formele homozigote de boală, intraoperator, pacientul sau pacienta poate sângera prelungit. Mama cu deficiență de factor von Willebrand sângerează la naștere și postpartum. Acest fapt atrage atenția pacientei și medicului, iar o simplă determinare de timp de sângerare care este prelungit, în prezența unui TPT normal și a unui timp Quick normal poate confirma o boală Willebrand, formă medie.

Astăzi, datorită analizei prin teste speciale se pot diferenţia mai multe forme de boală : tipul I, tipul II A, B, C şi tipul III (vezi fig. 11.9). Această diferenţiere are la bază : determinarea factorului VIII (ataşat de suprafaţa factorului von Willebrand), determinarea configuraţiei multimerilor din compoziţia factorului von Willebrand (de greutate mare, medie sau mică), determinarea componentei antigenice a factorului von Willebrand şi determinarea cofactorului pentru ristocetină.

În tipul I de boală von Willebrand sunt reduse toate aceste segmente care compun complexul factor VIII — factor von Willebrand ; factorul VIII, factorul von Willebrand indiferent de greutatea multimerilor, cofactorul ris-

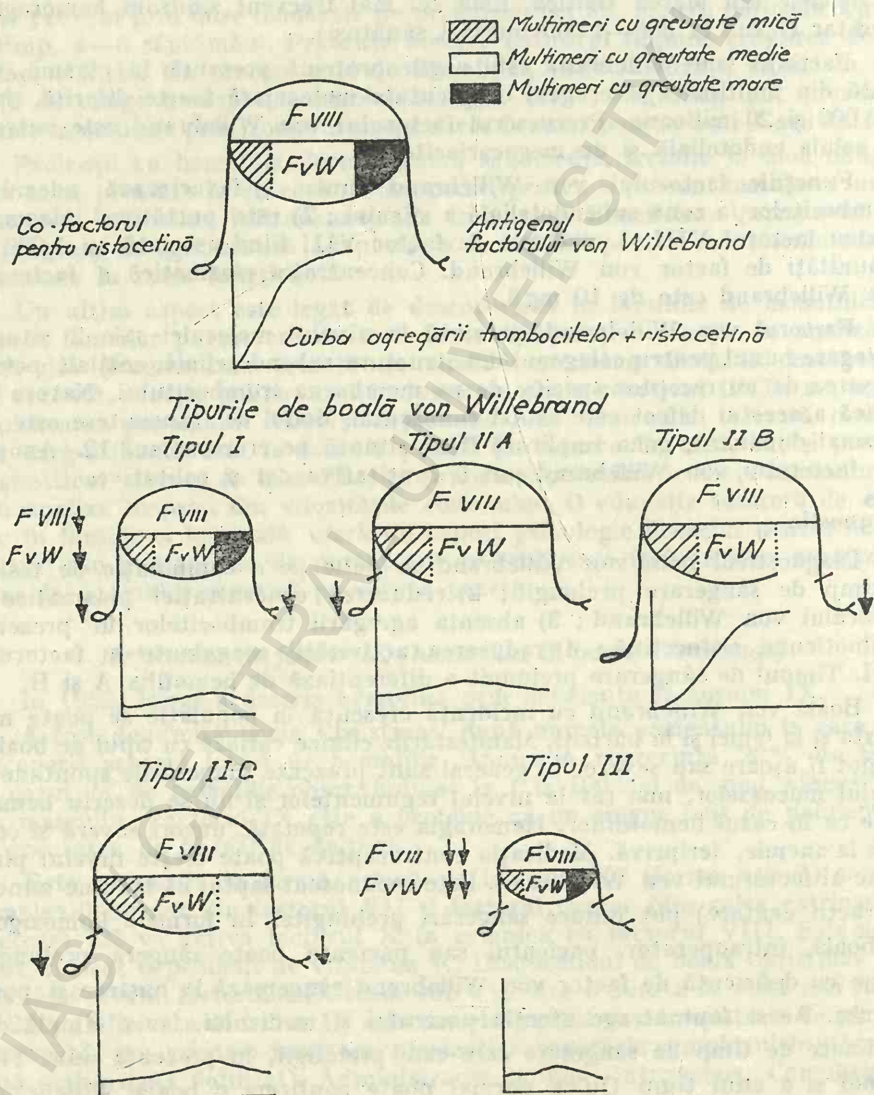


Fig. 11.9 — Complexul factor VIII — factor von Willebrand.

tocetină și componenta antigenică. Tipul I este cea mai comună formă de manifestare a bolii. Componentele complexului sunt normale funcțional, dar reduse cantitativ.

În tipul II A, în structura factorului von Willebrand lipsesc multimerii de greutate mare și medie ca și cofactorul pentru ristocetină. Curba de agregare în prezența ristocetinei lipsește. Factorul VIII și componenta antigenică pot fi normale sau scăzute.

În tipul II B lipsesc atât multimerii cu greutate moleculară foarte mare, cât și brațul antigenic, dar cofactorul pentru ristocetină este prezent și apare curba de agregare a trombocitelor în prezența ristocetinei. Factorul VIII poate fi normal sau scăzut.

În tipul II C lipsesc multimerii cu greutate mare, brațul antigenic și cofactorul pentru ristocetin. Factorul VIII poate fi normal sau scăzut. Multimerii prezenți au defect calitativ.

În tipul III există o profundă reducere a factorului VIII, a multimerilor din factorul von Willebrand, a antigenului și a cofactorului pentru ristocetină. Tipul III constituie o formă severă, homozigotă, nivelele acestor factori fiind sub 10%.

Tratament

Există două opinii. Una este aceea de a folosi crioprecipitat, care este bogat în factor von Willebrand. El poate fi administrat pre-, intra- și postoperator. Este folosit rapid de purtătorii acestui defect congenital de coagulare (1 perfuzie pe zi). Menoragiile sunt tratate cu perfuzii cu crioprecipitat și pilule contraceptive. A doua opțiune terapeutică este administrarea de Desmopresin (1-desemino-8-D-arginin-vasopresină), un analog al vasopresinei, care poate crește nivelul plasmatic de factor von Willebrand și este foarte indicat în tipul I de boală. Este folosit cu precauție în tipul IIB (provoacă tromboze prin agregare de trombocite) și este ineficient în tipul III homozigot. Factorul von Willebrand poate fi absorbit pe suprafața unor celule tumorale, fapt demonstrat în macroglobulinemia Waldenström și în tumora Wilms.

Și în boala Willebrand, ca și în hemofilia de tip A, există posibilitatea unui procent mare (50%) de apariție a anticorpilor antifactor von Willebrand. În aceste condiții se indică corticoterapia : 40 mg pe zi × 6 săptămâni.

Există și cazuri dobândite de boală von Willebrand determinate fie prin anticorpi antifactor Willebrand la politransfuzați, fie prin tumori limfoide sau tumoră Willms care absorb selectiv la suprafața lor multimerii factorului von Willebrand. Nu există un tratament specific ; este necesar controlul afecțiunii de bază.

SINDROAME HEMORAGIPARE PRIN DEFICIENȚA DOBÂNDITĂ A FACTORILOR DE COAGULARE

Anomalii ale factorilor de coagulare prin deficiența vitaminei K

Vitamina K este o vitamină liposolubilă care joacă un rol important în hemostază. Ea nu este sintetizată de mamifere, dar se găsește larg răspândită în plante. Este produsă de flora bacteriană endogenă aflată în intestinul

subțire și în colon. După absorbție și transport, vitamina K este convertită la nivelul microzomilor hepatici într-un epoxid activ, și sub această formă acționează ca un cofactor în carboxilarea enzimatică a acidului glutamic din proteinele complexului protrombinic (II, VII, IX, X) care vor fi capabile astfel să lege ionii de calciu (Ca^{++}).

Există mai multe cauze de deficiență de vitamina K:

— aport alimentar insuficient;

— sindrom de malabsorbție;

— boli hepato-celulare cu scăderea rezervelor de vitamina K;

— deficiența neonatală, datorită depozitelor scăzute la copil în a 2-a a 3-a zi de viață;

— afecțiuni ale căilor biliare cu absența sărurilor biliare necesare pentru absorbția vitaminei K (ciroza biliară, obstrucții ale căilor biliare, drenaj post-operator);

— administrarea de antibiotice cu spectru larg care reduc flora intestinală;

— administrarea de antagoniști ai vitaminei K care inhibă acțiunea reductazei la nivelul ficatului (anticoagulantele cumarinice: trombostop) (vezi fig. 11.10).

Doza necesară de vitamina K este foarte mică: 0,03 µg/kg/zi. Depozitul de vitamina K al unui organism sănătos este suficient pentru 30 de zile. Dacă bolnavul are o afecțiune severă, acest depozit scade în decurs de 7—10 zile. Administrarea parenterală de 10 mg de vitamina K restabilește nivelul din ficat și permite o producție normală de proteine din complexul protrombinic în decurs de 8—10 ore.

Deficiența de vitamina K influențează următorii factori ai hemostazei:

— factorul II (protrombina)

— factorul VII

— factorul IX

— factorul X

— proteina C și proteina S.

Primii care se reduc sunt proteina C (factor antitrombinic și fibrinolitic) și factorul VII (din sistemul extrinsec al coagulării).

Deficiența de vitamina K duce la apariția unui sindrom hemoragic sever care poate fi tratat cu sânge proaspăt integral, cu plasmă proaspătă și cu administrarea intravenoasă de vitamina K.

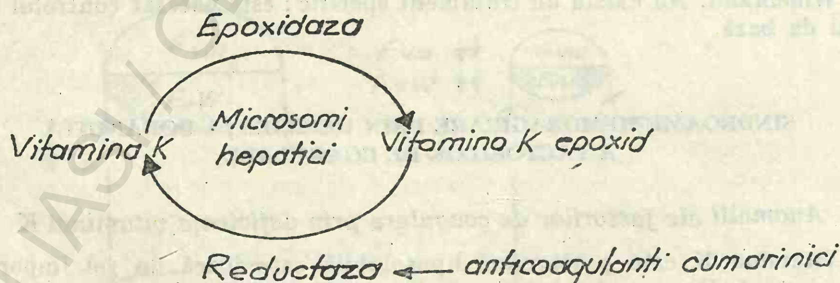


Fig. 11.10 — Mecanismul de acțiune a vitaminei K.

În laborator deficiența de vitamina K este urmărită prin modificarea timpului de protrombină. Dacă deficiența este severă se va modifica și timpul parțial de tromboplastină (TPT) prin lipsa factorului IX.

În timpul administrării terapeutice de anticoagulanți orali, timpul de protrombină (timpul Quick) exprimat în secunde trebuie să fie mai mare de 2 ori față de valoarea martorului, cu variații de ± 2 s. Dacă la martor timpul de protrombină este 12″, prin administrarea de anticoagulant el trebuie să fie $2 \times 12'' = 24''$ ($\pm 26'' : 22''$). Este zona ideală de hipocoagulabilitate.

Anticoagulanții cumarinici inhibă comparativ efectele vitaminei K prin blocarea acțiunii reductazei (vezi fig. 11.10).

Anomalii ale factorilor de coagulare din bolile hepatice

Ficatul este locul central în sinteza și metabolismul unor proteine ale coagulării. Insuficiența lui funcțională cauzează hemoragii medii sau severe.

Cauzele de sângerare în bolile de ficat sunt prezentate în tabelul 11.7.

Tabelul 11.7

Cauzele de sângerare în bolile de ficat

I. *Factori anatomici*
- A. Hipertensiunea portală
  - — varice esofagiene
  - — splenomegalie cu trombocitopenie secundară
- B. Ulcerație peptică
- C. Gastrite

II. *Anomalii funcționale hepatice*
- A. Scăderea sintezei de proteine procoagulante: fibrinogen, protrombină, factorul V, VII, X, IX
- B. Scăderea sintezei proteinei C, a proteinei S și a antitrombinei III (apare o stare de hipercoagulabilitate cu favorizarea CID)
- C. Scăderea absorbției și a metabolismului vitaminei K
- D. Sistemul monocit-macrofag din ficat este insuficient funcțional și nu are capacitatea de epurare ceea ce conduce la apariția de:
  - a. coagulare diseminată intravasculară (CID)
  - b. fibrinoliză sistemică (primară)

III. *Complicațiile tratamentului în bolile de ficat*
- A. Perfuzarea excesivă a bolnavului cu spălarea trombocitelor și diluarea factorilor de coagulare
- B. Infuzia de concentrat de complex protrombinic în exces cu consumul de factori proprii
- C. Administrarea de heparină

Schema de explorare a unui pacient cu boală de ficat și sindrom hemoragipar complex este cea generală. Vor fi modificate timpul de protrombină, timpul parțial de tromboplastină și numărul de trombocite (trombopenie medie sau severă). Valoarea fibrinogenului poate fi normală sau scăzută.

În formele severe de boală hepatică cu desființarea anatomică și funcțională a sistemului monocit-macrofag apare tabloul complet clinic și de laborator al coagulării diseminate intravasculare, formă acută sau subacută.

Tratamentul ideal al sindroamelor hemoragice din bolile de ficat este administrarea de plasmă proaspătă care conține toți factorii de coagulare. Totuși, există riscul apariției encefalopatiei portale și a supraîncărcării hidro-

saline. Administrarea de crioprecipitat este indicată, dar cu rezerve, privind posibilitatea de infectare cu virusul HIV şi virusul hepatitei. Se mai poate indica, dacă avem evidenţa de laborator a scăderii fibrinogenului, preparat concentrat de fibrinogen. Este obligatorie administrarea parenterală de vitamina K.

Un sindrom hemoragipar dintr-o afecţiune hepatică are o evoluţie dramatică, fiind depăşite toate mecanismele hemostazei, de aceea, este necesară o monitorizare atentă a pacientului, în serviciile de terapie intensivă.

COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ BOALA TROMBOHEMORAGICĂ CONSUMPTIVĂ. COAGULOPATIA DE CONSUM

Coagularea intravasculară diseminată (CID) constituie o dezordine complexă a hemostazei, în care există o activare generalizată a fazei de coagulare urmată de o marcată activare a fazei de fibrinoliză.

Clinic, sunt prezente la acelaşi bolnav două aspecte opuse ale hemostazei : tromboza şi sângerarea, de aceea boala mai este numită şi diateza trombohemoragică de consum.

Manifestările clinice pot fi acute, severe sau pot avea o evoluţie subacută cronică.

Deşi numărul de afecţiuni care se pot complica cu CID este mare, cele mai importante cauze sunt reprezentate de sindroamele obstetricale, infecţiile bacteriene, neoplaziile şi traumatismele cu mari distrucţii tisulare (vezi tabelul 11.8).

Tabelul 11.8

Condiţiile clinice asociate cu coagularea diseminată intravasculară

1. Infecţii bacteriene : meningococ, stafilococ, streptococ, germeni Gram
2. Sindroamele obstetricale : dezlipirea de placentă, embolia cu lichid amniotic, făt mort reţinut intrauterin, avort în trimestrul II prin soluţie salină, eclampsie
3. Neoplazii : leucemia acută promielocitară, adenocarcinoame mucinoase
4. Hemoliza : hemoliza intravasculară
5. Embolia grăsoasă : fracturi osoase cu deplasări de fragmente, intervenţii ortopedice laborioase
6. Distrucţii tisulare : traumatisme, arsuri întinse, înţepături de insecte, plăgi prin împuşcare
7. Boli hepatice : ciroza hepatică
8. Leziuni endoteliale : anevrism de aortă, sindrom hemolitico-uremic, glomerulonefrita acută
9. Malformaţii vasculare : sindrom Kasabach-Merritt (hemangiom cavernos gigant)
10. Alte condiţii clinice mai rare : malarie, Kala-Azar, histoplasmoza acută, boli virale (arboviroze, varicele, rubeola, variola)

În această afecţiune activarea prin contact a factorului XII declanşează cascada enzimatică a coagulării, urmată secvenţial de fibrinoliză, care are drept scop, liza trombosului apărut într-un teritoriu vascular. Deoarece, în anumite condiţii, factorul XII activează şi plasminogenul, el reprezintă un „trigger", atât pentru coagulare cât şi pentru fibrinoliză. Cele două procese se succed printr-un sistem de balanţă.

Uneori, în funcţie de factorul declanşant, unul dintre fenomene poate deveni dominant.

Ca urmare a fibrinolizei apar în circulaţie produşi de degradare ai fibrinei (PDF) care vor fi epuraţi de sistemul monocit-macrofag şi de fluxul sanguin.

Când sistemul monocit-macrofag este depăşit funcţional sau este desfiinţat anatomic, sau când fluxul sanguin este întreţinut, apare un exces de PDF în microcirculaţie.

PDF inhibă polimerizarea monomerilor de fibrină A şi B care vor rămâne în circulaţie şi vor constitui o suprafaţă ideală de contact pentru activarea factorului Hageman (paracoagulare).

Astfel, factorul XII va fi activat atât de PDF aflate în exces cât şi de monomerii de fibrină. Se continuă activarea coagulării şi fibrinolizei cu consumul factorilor de coagulare şi fibrinoliză precum şi al trombocitelor care agregă la trombii de fibrină din microcirculaţie. În concluzie, pe de o parte, are loc activarea coagulării în microcirculaţie cu tromboze şi ischemie şi pe de altă parte, activarea fibrinolizei şi scăderea numărului de trombocite cu sângerare difuză.

Cele două tipuri de manifestări clinice sunt prezentate în figura 11.11.

Manifestările hemoragice pot fi uşoare sau moderate în forma cronică şi extrem de severe în CID acut cu letalitate ridicată. În CID acut, hipotensiunea este de obicei prezentă şi se agravează progresiv dacă nu este tratată.

Unii pacienţi cu CID cronic sunt asimptomatici deoarece se păstrează balanţa între coagulare şi fibrinoliză, iar producţia de trombocite şi de factori ai coagulării este suficientă pentru a compensa consumul acestora.

Datele de laborator includ trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică (frotiu cu schizocite, hematii în coif : normoblaşti), timp Quick, TPT, TT prelungite, scăderea concentraţiei plasmatice a fibrinogenului, precum şi prezenţa în exces a PDF ca expresie a fibrinolizei secundare.

Tratamentul CID trebuie să cuprindă :

1) încercarea de a corecta cauzele reversibile ale CID ;

2) controlul manifestărilor cardinale ale bolii : tromboza şi sângerarea ;

3) profilaxia recurenţelor în cazul unei CID cronice.

Tratamentul este variabil în funcţie de manifestările clinice şi de afecţiunea care a generat CID. În sindroamele obstetricale şi în infecţiile bacteriene boala de bază este uşor de corectat, pe când în tumorile metastatice acest lucru este imposibil.

Când tabloul clinic este dominat de sângerare, pacienţii vor primi plasmă proaspătă care conţine toţi factorii coagulării, precum şi masă trombocitară.

Tratamentul cu heparină este încă controversat, deşi, teoretic, inhibă toate periproteazele (trombină, plasmină). Astfel, dispare suportul enzimati al coagulării şi fibrinolizei. Pacienţii cu forme uşoare de CID vor fi trataţi numai cu plasmă proaspătă sau cu administrare de heparină.

CID cronică nu răspunde la anticoagulantele orale, dar poate fi controlată prin administrarea de lungă durată a heparinei.

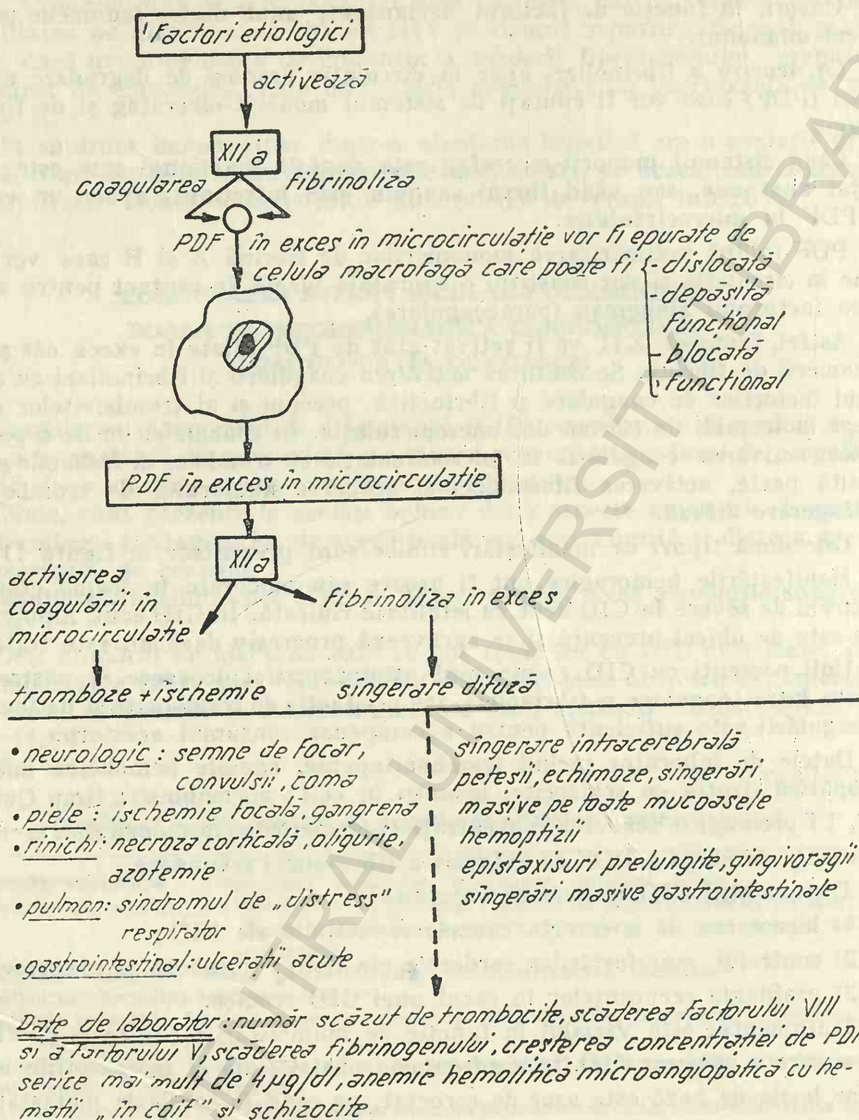


Fig. 11.11 — **Patogenia, manifestările clinice și datele de laborator în coagularea intravasculară diseminată.**

Cu toate progresele obținute în înțelegerea fiziopatologiei, există încă puține dovezi că tratamentul ar putea modifica evoluția naturală a afecțiunii de bază.

Tratamentul va reechilibra bolnavul, va preveni tromboza masivă sau exsanguinonarea și va permite instituirea unei terapii definitive (vezi tabelul 11.9).

Tabelul 11.9

Tratamentul coagulării intravasculare diseminate

Tratament	*Scop*	*Forma de tratament*	*Rezultate*
Tratamentul bolii de bază	Îndepărtarea cauzei CID	Specifică pentru boală (ex. : antibiotice în infecţiile bacteriene), cezariană pentru făt mort reţinut	Variabile
Reechilibrare		Perfuzii cu soluţii saline, sânge proaspăt cu urmărirea parametrilor de laborator uzuali	
Agenţi antitrombotici	Blochează microtromboza	Heparină administrată continuu în perfuzie 1 000 UI/h sau 5 000 UI la 4 h	Previne formarea de trombi de fibrină şi asigură reperfuzarea renală
Transfuzii	Restabilirea potenţialului hemostatic	Masă trombocitară, crioprecipitat, sânge proaspăt de 48 h care conţine factor VIII	Creşte numărul de trombocite şi concentraţia fibrinogenului cu 50% ; diminuează sângerările
Inhibitori ai fibrinolizei	Blochează producerea PDF	Acidul epsilon aminocaproic (EACA) 4—6 g/zi timp de 48 h	Opreşte sângerările (este periculos să-l indicăm dacă nu s-a administrat anterior heparină pentru tratarea microtrombozelor)

FIBRINOLIZA PRIMARĂ (PURPURA FIBRINOLITICĂ)

Pacienţii cu deficit de α_2 antiplasmină vor prezenta o fibrinoliză excesivă, cu hemoragii recurente după traumatisme şi intervenţii chirurgicale. De asemenea, bolnavii cu ciroză hepatică vor epura mai lent din circulaţie activatorul tisular al plasminogenului (AT—P) cu fibrinoliză sistemică.

Rar, pacienţii cu tumori cum ar fi carcinomul de prostată metastazant vor dezvolta un sindrom hemoragic difuz datorită fibrinolizei primare şi nu coagulării vasculare diseminate.

Elementul principal de diagnostic este reprezentat de scăderea disproporţionată a fibrinogenului faţă de numărul de trombocite normal de timpul Quick şi TPT relativ normale.

De obicei însă este foarte dificil sau chiar imposibil de a diferenţia fibrinoliza primară de cea secundară în cadrul CID. Pacienţii cu diagnostic cert de fibrinoliză primară nu vor primi heparină şi li se va administra plasmă şi ocazional inhibitori ai fibrinolizei cum ar fi : EACA.

Totuşi, acidul epsilon-amino-caproic (EACA) nu va fi indicat la bolnavii suspecţi de CID dacă nu au fost trataţi în prealabil cu heparină, deoarece EACA poate produce tromboze masive, letale.

Tromboza şi terapia antitrombotică

MECANISMELE DE APĂRARE A ORGANISMULUI ÎMPOTRIVA TROMBOZEI

Endoteliul normal previne aderarea şi agregarea trombocitelor la peretele vascular prin secreţia de prostaciclină. Mecanismele prin care organismul controlează procesul de coagulare (factorii anticoagulanţi naturali) au fost menţionate la începutul acestui capitol. Rolul anti-trombinei III este demonstrat de prezenţa complicaţiilor trombotice în deficienţa congenitală a acestui factor.

Sistemul fibrinolitic are de asemenea un rol important în apărarea organismului împotriva trombozei. Scăderea activităţii fibrinolitice a fost constatată la unii pacienţi cu tromboze. Endoteliul vascular are conţinut bogat în activatorul plasminogenului.

În modelul experimental de inducere a trombozei într-un teritoriu vascular administrarea de acid α-amino-caproic (inhibitor al plasminogenului) accentuează formarea trombusului, iar în practică, EACA a fost ocazional asociat cu tromboze extensive, evidenţiindu-se astfel rolul protector al sistemului fibrinolitic.

FIZIOPATOLOGIA TROMBOZEI

Anomaliile peretelui vascular, alterarea fluxului sanguin şi modificările în compoziţia sângelui sunt principalii factori implicaţi în fiziopatologia trombozei, cunoscuţi încă din secolul al XIX-lea sub numele de „triada lui Virchow" (vezi fig. 11.12).

Rolul peretelui vascular

De obicei, tromboza arterială este declanşată de o „leziune a peretelui vascular" (spre exemplu, arteroscleroza) de care aderă, într-o primă etapă, trombocitele circulante. Ulterior, prin iniţierea procesului de coagulare se formează trombusul roşu definitiv. În tromboza venoasă peretele vascular este histologic normal, ceilalţi factori menţionaţi, având rolul fiziopatologic major.

Anomaliile fluxului sanguin

Iniţial tromboza arterială se produce în conduţiile unui flux sanguin rapid. Pe măsură ce trombusul creşte în dimensiuni, obstruează parţial sau total lumenul vascular. Rolul alterării fluxului sanguin în patogenia trombozei arteriale este insuficient cunoscut, totuşi turbulenţa şi hipervâscozitatea par a fi implicate. Tromboza venoasă este declanşată în condiţiile unui flux sanguin încetinit, staza având rol fiziopatologic important.

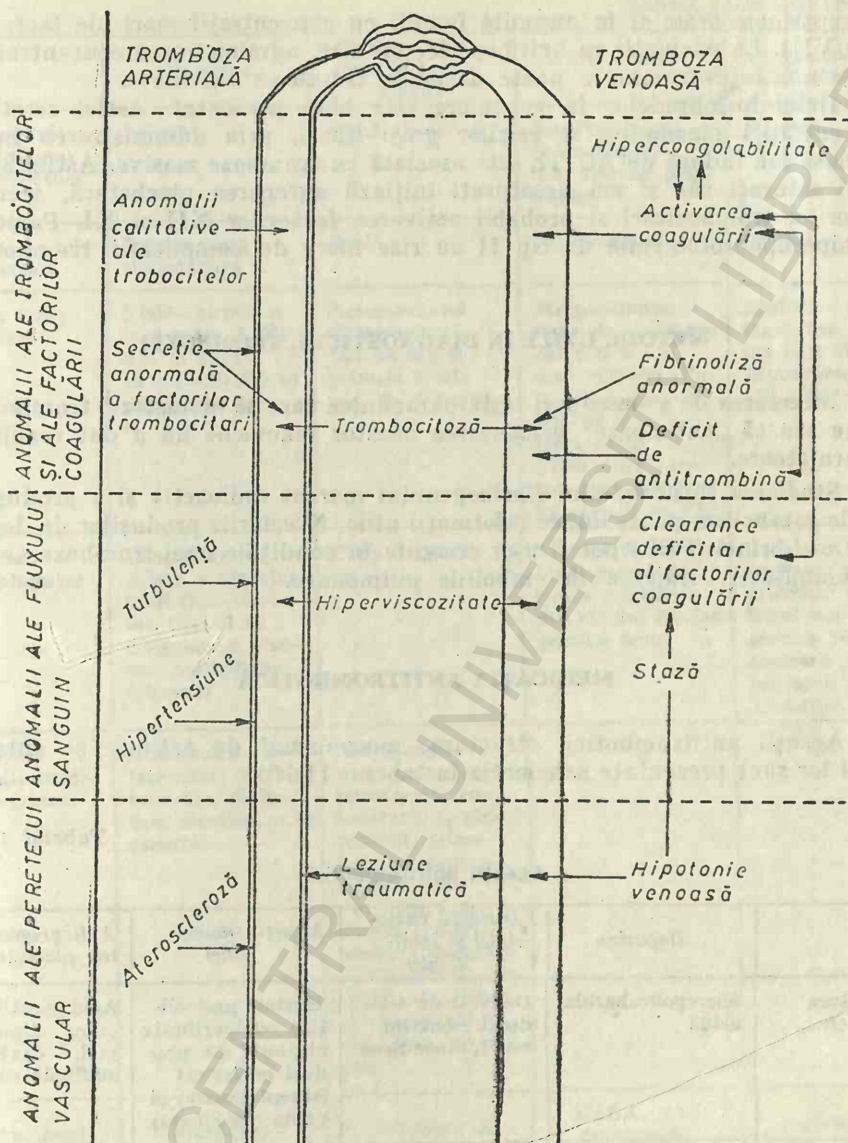


Fig. 11.12 — Fiziopatologia trombozei.

Hipercoagulabilitatea

Termenul de hipercoagulabilitate este folosit pentru a desemna prezenţa în plasmă, a unor concentraţii crescute de agenţi precoagulanţi sau de factori activi ai coagulării.

Trombozele se produc cu frecvenţă crescută în condiţii asociate cu niveluri ridicate ale factorilor coagulării cum ar fi sarcina, consumul de anti-

concepționale orale și în anumite familii cu concentrații mari ale factorilor V și VIII. La pacienții cu boli hepatice cronice, administrarea concentratelor de complex protrombinic poate declanșa tromboze extensive.

Rolul fosfolipidelor în coagulare este bine prezentat. Astfel creșterea concentrației plasmatice a acizilor grași liberi, prin administrarea intravenoasă sau indusă de ACTH, este asociată cu tromboze masive. Astfel acizii grași saturați cât și cei nesaturați inițiază agregarea plachetară, secreția factorilor trombocitari și probabil activarea factorilor XII și XI. Pacienții cu hiperlipoproteinemie de tip II au risc mare de complicații trombotice.

METODE UTILE ÎN DIAGNOSTICUL TROMBOZEI

Încercarea de a descoperi teste paraclinice care să detecteze trombozele acute sau să „anticipeze“ declanșarea acestor fenomene nu a dat rezultate încurajatoare.

Studierea turnover-ului fibrinogenului marcat radioactiv și a produșilor săi de catabolism poate aduce informații utile. Nivelurile produșilor de degradare ai fibrinei (PDF) pot fi ușor crescute în condițiile unei tromboze active și semnificativ ridicate în emboliile pulmonare.

MEDICAȚIA ANTITROMBOTICĂ

Agenții antitrombotici, structura, mecanismul de acțiune și antagoniștii lor sunt prezentate schematic în tabelul 11.10.

Tabelul 11.10

Agenții antitrombotici

	Heparina	*Derivații cumarinici și inandionici*	*Agenții trombolitici*	*Antiagregantele plachetare*
Structura chimică	Micropolizaharida acidă	Derivați de 4-hidroxi cumarina sau 1,3-inandiona	Enzime proteolitice semipurificate obținute din produși bacterieni (streptokinaza) și urina (urokinaza)	Acid acetilsalicilic, dipiridamol, dextran, sulfinpirazona
Mecanismul de acțiune	Inhibă, după interacțiunea cu antitrombina III (cofactorul heparinei), factorii : IXa, Xa, XIa și trombina	Antivitamina K perturbă sinteza complexului protrombinic (II, VII, IX, X)	Induc fibrinoliza prin activarea endogenă a plasminogenului	Inhibă agregarea plachetelor și secreția factorilor trombocitari
Sediul acțiunii antitrombotice	Sângele periferic	Hepatocit	În interiorul sau la suprafața trombusului	Trombocitele circulante

	Heparina	*Derivații cumarinici și inandionici*	*Agenții trombolitici*	*Antiagregantele plachetare*
Momentul acțiunii antitrombotice	Imediat	După 12—48 h	Imediat după neutralizarea inhibitorilor plasmatici	Imediat
Calea de administrare	Intravenoasă subcutanată	Orală	Intravenoasă	Orală
Doze terapeutice	5 000—10 000 u la 4 h i.v. 1 000 u/h în PEV 15 000—20 000 ui calciparina s.c. la 12 h	Acenocumarol (Trombostop) 12—18 mg în primele 2 zile apoi 2—6 mg/zi	Streptokinaza : doza de încărcare 250 000 u i.v. apoi 100 000 u/h în PEV timp de 24—72 h Urokinaza : 4 000 u/kg corp i.v. apoi 4 000 u/kg corp/h în PEV	Aspirina : 160 mg/zi sau 325 mg la 2 zile. Dipiridamol : 150—200 mg/zi
Controlul de laborator	Timpul de coagulare a sângelui total (Lee-White) sau timpul de coagulare a plasmei recalcifiate (Howell)	Timpul Quick	Timpul de trombină, testul de liză a euglobulinei, nivelul fibrinogenului seric	Agregarea trombocitelor în prezența epinefrinei sau colagenului. Nu este necesară monitorizarea de laborator
Interacțiunile medicamentoase	Antagoniști : tetracicline, antihistaminice, digitalice, nicotina, acid ascorbic	Antagoniști : barbiturice, carbamazepin, colestiramina, glutetimid, griseofulvina, contraceptive orale Potențează acțiunea cumarinicelor : salicilați, fenilbutazona, clofibrat, disulfiram, cloramfenicol, chinidina, neomicina	—	—
Antidotul	*Protamina*	*Vitamina K*	*EACA, acid tranexamic*	*Absent*
Eficacitate în :				
— trombozele venoase	+	+	+	?
— emboliile pulmonare	+	+	+	?
— trombozele arteriale	?	?	+	?

Capitolul 12

TRANSPLANTUL DE MĂDUVĂ OSOASĂ

Transplantul de măduvă osoasă constituie o metodă nou de tratament aplicată la un grup din ce în ce mai mare de boli, la care mijloacele terapeutice clasice au fost depăşite. Introducerea acestei forme eroice de tratament în programele terapeutice a prelungit durata de viaţă a pacienţilor. Rezultatele transplantului medular sunt încă în curs de evaluare.

Prima sugestie că transplantul de măduvă osoasă ar fi posibil aparţine lui Leon Jacobson, care în 1949 a demonstrat că protecţia splinei (cu un ecran de plumb) la un şoarece supus unei iradieri totale evita efectele letale ale mielosupresiei consecutive iradierii. La scurt timp s-a descoperit că acelaşi efect radioprotector poate fi obţinut la un şoarece iradiat total care primeşte măduvă osoasă de la un şoarece sănătos înrudit cu acesta.

În jurul anului 1950, studiile cu markeri citogenetici au arătat că efectul radioprotector al transplantului medular se datorează însămânţării măduvei hipoplazice a gazdei cu celulele donatorului, care aparţin tuturor seriilor hematopoietice : eritroidă, granulocitară, megacariocitară, limfoidă, precum şi sistemului monocit-macrofag. Implicaţiile transplantului au fost evidente, dar tehnica nu a putut fi aplicată decât mai târziu, odată cu descoperirea complexului major de histocompatibilitate HLA.

Indicaţiile transplantului de măduvă

1. Boli genetice :
   sindroame de imunodeficienţă
   sindromul Wiskitt-Aldrich
   ataxia-telangiectazia
   talasemia majoră

2. Anemia aplastică
3. Boli maligne:
   - ale țesutului hematopoietic: leucemii, limfoame nehodgkiniene, boala Hodgkin, mielom multiplu;
   - ale altor organe (cancer de sân, tumori cerebrale primitive, cancer pulmonar cu celulă mică etc.) tratate agresiv de citostatice, cu aplazie medulară secundară.
4. Boli metabolice: mucopolizaharidoze, boala Gaucher.

Tipurile de transplant

Sunt posibile 3 forme de transplant medular:

— heterotransplantul (transplantul allogenic), în care donatorul și gazda sunt 2 indivizi genetic diferiți, dar identici din punct de vedere al antigenelor de histocompatibilitate;

— autotransplantul (transplantul autolog), când unui individ bolnav i se perfuzează măduva lui proprie, recoltată în perioada de remisiune completă;

— transplantul syngenic în care donatorul și gazda sunt 2 indivizi identici din punct de vedere genetic (gemenii univitelini).

Selecția donatorilor

Pentru transplantul allogenic, donatorii trebuie să fie complet sănătoși; selecția lor se face prin testarea histocompatibilității.

Genele sistemului de histocompatibilitate sunt localizate pe brațul scurt al cromozomului 6 și au o transmitere linkată (în bloc).

Termenul de haplotip definește totalitatea genelor care se succed pe un singur cromozom. Fiecare individ are două haplotipuri moștenite de la ambii părinți.

Sistemul de histocompatibilitate este subvibizat în clasa I (HLA-A, B, C), clasa II (HLA-DR, DQ și DP) și clasa III (gene pentru anumite componente ale complementului). Antigenele din clasa I sunt prezente pe toate celulele nucleate și pe trombocite. Antigenele din clasa II au o distribuție mai limitată, fiind prezente pe suprafața limfocitelor B, monocitelor, macrofagelor și limfocitelor T activate.

Sistemul genelor de histocompatibilitate este polimorf; pentru fiecare *locus* genetic există alele multiple. În contrast cu acest polimorfism, într-o familie nu pot fi întâlnite decât 4 haplotipuri. Astfel, în cazul unui pacient dat, fiecare din rudele sale are o șansă din patru de a fi HLA-identic cu bolnavul.

În majoritatea cazurilor de heterotransplant donatorii sunt rude apropiate, având un HLA identic cu cel al pacientului. Totuşi, din 1970 s-au raportat din ce în ce mai multe cazuri de donatori voluntari care nu fac parte din familia bolnavului, dar care au un HLA ce corespunde cu cel al pacientului sau diferă numai printr-un singur antigen HLA.

Pregătirea pacientului

Copiii cu deficienţe imune congenitale pot accepta transplantul fără o pregătire prealabilă deosebită. În cazurile de anemie aplastică şi de leucemie în perioada de remisiune completă se indică imunosupresia înaintea efectuării transplantului medular, pentru a preveni reacţia de respingere a grefei.

În anemia aplastică sunt indicate doze mari de ciclofosfamidă. Pentru bolnavii cu leucemie acută, în remisiune, se recomandă o imunosupresie agresivă cu ciclofosfamidă, eventual şi iradiere totală, în scopul distrugerii celulelor maligne reziduale.

În talasemia majoră şi în cancerele cu metastaze medulare se administrează Busulfan în doză mare unică (64 mg), după care în a 8-a zi se aplică transplantul.

Aspirarea măduvei şi infuzia

Locurile cele mai accesibile pentru recoltarea măduvei osoase sunt crestele iliace, pacientul sau donatorul fiind sub anestezie generală. Aspiratul medular (500—800 ml) este amestecat cu heparină şi un mediu de cultură. În continuare, măduva este trecută prin filtre speciale pentru a îndepărta eventualele particule. În cazul autotransplantului, produsul este supus centrifugării, prin care realizează separarea unui concentrat medular de plasmă. Plasma este reperfuzată în aceeaşi zi pacientului.

Măduva osoasă este păstrată la temperaturi cuprinse între —80°C şi —140°C (crioprezervare). Pentru reinfuzare, încălzirea se face la temperatura corpului.

Măduva allogenică sau autologă este infuzată intravenos bolnavului, în momentul de aplazie. Celulele suşe trec prin plămâni şi apoi ajung în măduva osoasă, unde cresc şi reconstituie celularitatea de tip normal.

În continuare, pacientul este urmărit 14—28 de zile, perioadă în care parametrii hematologici revin treptat la normal.

Supravegherea şi spitalizarea pacienţilor se face în încăperi sterile, cu dotare corespunzătoare.

Deci numărul de trombocite este scăzut sub 20 000/mm³ se perfuzează masa trombocitară, cu riscul apariţiei izoimunizării. Masa eritrocitară este indicată cînd hematocritul este în jurul valorii de 25% (Hb = 5 g%). Masa

leucocitară se recomandă numai dacă pacientul are o infecție refractară la tratament și numărul de leucocite este constant în jurul valorii de 200/mm³.

Toate produsele transfuzate, alătuti de transplantul de măduvă, trebuie iradiate cu 1,5 Gy pentru a inactiva limfocitele care ar putea cauza reacția grefei contra gazdă.

Trusa de farmacie proprie unei astfel de unități de transplant trebuie să cuprindă obligatoriu antibiotice (gentamicină, tobramicină, amikacină) precum și antimicotice de tipul Ketoconazolului. Dacă febra persistă, iar toate culturile sunt negative vom prescrie co-trimoxazol și amfotericină.

Infuzia măduvei și a substanțelor nutritive se face pe un cateter special de tip Hickman, care poate fi păstrat timp de trei luni.

După 21—28 de zile se înregistrează o creștere a numărului elementelor figurate din sângele periferic : leucocite 1 000/mm³ și trombocite 80 000/mm³. De asemenea apar reticulocitele. Aceste constante dovedesc eficiența transplantului, care a însămânțat măduva aplazică a pacientului.

Rezultatele clinice ale transplantului de măduvă

— În talasemia majoră s-au obținut rezultate majore în 80% din cazuri.

— În anemia aplastică rezultatele depind de momentul aplicării transplantului. Când anemia a fost diagnosticată într-un stadiu precoce s-au obținut perioade mari de supraviețuire la 80% din pacienți. Pe de altă parte, când transplantul medular se efectuează într-un stadiu avansat de boală, la un pacient politransfuzat scade procentul rezultatelor favorabile la 40%.

— În leucemia acută, aplicarea transplantului în perioada de recădere a bolii asigură o supraviețuire de numai 10%. În perioada de remisiune clinică și hematologică a leucemiei acute limfoblastice, efectuarea transplantului medular poate determina o vindecare aparentă la 25 până la 50% din pacienți. Pentru leucemia acută mieloblastică prognosticul este mai puțin favorabil.

— În leucemia granulocitară cronică, transplantul efectuat în faza cronică determină o supraviețuire de 50—80% cu dispariția cromozomului Philadelphia. Pentru leucemia surprinsă în puseu blastic, rata de supraviețuire după transplant este mult mai mică (10—20%).

Succesul heterotransplantului este invers proporțional cu vârsta pacientului. De exemplu, bolnavii care au primit transplantul în prima remisiune a leucemiei acute au o șansă de supraviețuire de 75% dacă au o vârstă sub 20 de ani. Peste vârsta de 50 de ani procentul se reduce la 40—50%.

Autotransplantul a fost introdus de aproximativ 20 de ani și se efectuează numai la pacienții a căror măduvă osoasă nu este infiltrată cu celule maligne. Acest tip de transplant are valoare numai în protejarea pacientului de mielosupresia indusă de chimioterapia „supraletală". Dacă tratamentul implică o toxicitate letală pentru un alt organ autogreda va fi lipsită de beneficiu. Autotransplantul constituie un subiect de interes cu unele rezultate încurajatoare.

Complicaţiile transplantului de măduvă osoasă

— rejecţia transplantului;
— reacţia grefă contra gazdă cu cele două forme: acută şi cronică;
— recăderea leucemiei după transplant;
— infecţii, în special în primele trei luni de la transplant (exemplu: pneumonia interstiţială cu citomegalovirus);
— complicaţii diverse: cistita hemoragică, cardiomiopatie, boala veno-ocluzivă hepatică, leucoencefalopatie, cataractă, sterilitate.

Rejecţia transplantului se produce după un interval de câteva zile sau săptămâni de la aplicarea grefei. Se manifestă prin scăderea brutală a elementelor figurate din sângele periferic şi prin absenţa celulelor mieloide pe frotiul de măduvă osoasă.

Rejecţia are la bază un mecanism imunologic. De obicei, se datorează unei sensibilizări la antigenele non-HLA conţinute în produsele de sânge transfuzate. Apare frecvent în anemia aplastică la pacienţii politransfuzaţi. De asemenea, un tratament imunosupresor prealabil inadecvat poate favoriza respingerea grefei.

Reacţia grefă contra gazdă — forma acută — reprezintă una din complicaţiile majore, mediate imunologic, ale transplantului medular, care apare la jumătate din pacienţi. Are la bază o reacţie imunologică dezvoltată de limfocitele T din transplant împotriva ţesuturilor gazdei, cu afectarea pielii, tractului gastro-intestinal şi ficatului. Primul semn clinic este *rash*-ul cutanat urmat de diaree, dureri abdominale şi, în final, de ileus. Afectarea hepatică se caracterizează prin creşterea nivelului seric al bilirubinei, transaminazelor şi fosfatazei alcaline. De asemenea, este prezent un deficit imunologic sever care explică decesul acestor bolnavi printr-o cauză infecţioasă. Pentru prevenirea acestei complicaţii se indică un tratament imunosupresor cu methotrexat, corticosteroizi sau ciclosporină începând din prima zi după transplant. Tot în scop profilactic se elimină din inoculul medular celulele T considerate a fi responsabile de reacţia grefă contra gazdă. Când fenomenul este constituit se încearcă administrarea de globuline antitimocite, doze mari de metilprednisolon, ciclosporină şi/sau anticorpi monoclonali împotriva celulelor T cu răspuns favorabil în 2/3 din cazuri.

Reacţia grefă contra gazdă — forma cronică — apare la 1/4 din pacienţii care au supravieţuit transplantului medular o perioadă mai mare de 100 de zile. Se manifestă prin: modificări cutanate, keratoconjunctivită, stenoze esofagiene, afectarea intestinului subţire şi colonului, insuficinţă pulmonară, care pot mima o boală de colagen. Se asociază de asemenea cu infecţii bacteriene recurente.

Concluzie

Transplantul medular, deşi este o formă costisitoare de tratament, se află în curs de extindere, datorită unei rate mai mari de supravieţuire a pacienţilor, în comparaţie cu chimioterapia.

Capitolul 13

SPLINA

Structura şi funcţiile splinei

Splina constituie un organ de depozit atât pentru limfocitele T şi B, cât și pentru celulele sistemului monocit-macrofag.

Astăzi, se consideră că splina îndeplineşte patru mari funcţii:

1) Funcţia imună, prin recunoaşterea anumitor antigene și microorganisme și epurarea lor din circuitul sanguin. Participă la răspunsul imun, umoral și celular prin producția de anticorpi și maturarea funcțională a limfocitelor T.

2) Rol în sechestrarea, remanierea și distrugerea celulelor sanguine normale și patologice.

3) Rol în reglarea fluxului sanguin portal prin sistemul vascular propriu.

4) Rol în hematopoieză. În timpul vieții fetale, splina joacă un rol esențial în formarea elementelor figurate sanguine. După naştere, în splină rămân celule suşe pluripotenţiale, deşi funcţia hematopoeitică este preluată de măduva osoasă. La adult, în condiţiile în care măduva osoasă este dislocată sau suprastimulată, în splină se inițiază un proces de hematopoieză extramedulară.

Aceste funcții au ca suport structura particulară a splinei reprezentată de pulpa roșie și pulpa albă. Pulpa roşie este formată din sinusurile splenice și cordoanele Billroth, pe care se sprijină celulele sistemului monocit-macrofag. Pulpa albă este alcătuită din populaţia de limfocite dispusă în două zone: manșoanele periarteriolare formate din limfocite T și foliculii limfoizi compuși în principal din limfocite B.

Splina are o capsulă care menţine integritatea anatomică a acestui organ. Ea este alcătuită dintr-un țesut conjunctiv fibros, din care se desprind trabecule ce pătrund în interiorul organului şi constituie un suport pentru vase şi nervi.

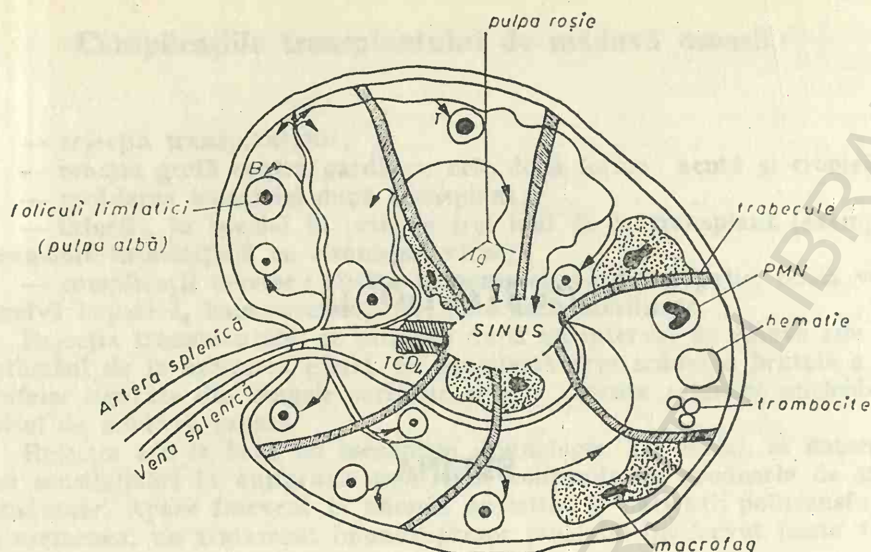


Fig. 13.1 — Schemă funcțională (didactică) a circulației splenice.

Anatomia splinei este mai bine înțeleasă, dacă se urmărește fluxul sanguin (vezi fig. 13.1). Hilul splinei este ocupat de artera și vena splenică. Sângele pătrunde în splină prin artera care se divide în ramuri trabeculare, ce străbat traveele conjunctive, desprinse din capsulă. Pe măsură ce înaintează, calibrul acestor artere se micșorează progresiv și se împart în arteriole centrale. Fiecare arteriolă centrală este înconjurată de un manșon format din limfocite T. Din aceste arteriole se desprind ramuri foliculare, destinate foliculilor limfoizi din pulpa albă.

După ce au părăsit pulpa albă, arteriolele centrale se continuă cu arteriolele penicilare, care alimentează cordoanele și sinusurile splenice cu sânge bogat în elemente figurate. Deși există conexiuni directe între arterele penicilare terminale și sinusurile splenice, realizând o circulație „închisă" de la sistemul arterial la cel venos, o cantitate importantă din sângele terminal splenic pătrunde direct în cordonale Billroth, traversând acest sistem de filtrare, înainte de a pătrunde în circuitul venos.

Ultrastructura cordoanelor și sinusurilor splenice din pulpa roșie este adaptată pentru funcția de reamaniere și distrugere a celulelor sanguine. Cordoanele splenice constituie o rețea de țesut conjunctiv reticular, pe care se sprijină celulele sistemului monocit-macrofag, având rolul unei „site". Între ele, se delimitează sinusurile splenice. Sinusul splenic are o structură unică, cu membrana bazală străbătută de mici fenestrații, cu un diametru de trei microni.

Sângele circulă liber în cordoanele splenice (circulația „deschisă" a splinei), iar hematiile, leucocitele și trombocitele sunt supuse unui control funcțional, efectuat de celulele macrofage din vecinătate. Acestea vor reține și fagocita hematiile „îmbătrânite" sau cu defect de membrană. De asemenea, vor extrage din eritrocite resturile nucleare, corpii Jolly sau corpii

Heinz (hemoglobina oxigenată precipitată intraeritrocitar). Prin fenestrațiile splenice se pot strecura numai hematiile care își păstrează elasticitatea membranei. Sferocitele, având o formă rigidă, nu vor putea străbate fantele sinusului. Tot macrofagele splenice vor recunoaște și fagocita trombocitele pe suprafața cărora se găsesc complexe imune.

În concluzie, sinusurile splenice constituie un filtru microvascular foarte eficient, care permite să ajungă în circulația generală numai hematii funcționale, neutrofile și trombocite normale.

La îndeplinirea funcției imune a splinei participă atât macrofagele cât și limfocitele. Macrofagele vor recunoaște paraziții din hematii, virusurile și bacteriile din sânge și vor prelucra materialul antigenic, transmițând informația limfocitului T. Aceste limfocite T cu CD_4 *(helper)* eau CD_8 (supresoare) vor iniția limfocitele B din foliculii limfoizi. La acest nivel, plasmocitele vor fabrica imunoglobuline care se vor cupla cu antigenul, formând complexe imune. Complexele imune vor fi reținute de macrofage, dar o parte din imunoglobuline vor ajunge prin fenestrații în sinusurile splenice, apoi în vena splenică și de aici în circulația generală, neutralizând antigenul. În venula postsinusoidală, celulele endoteliale pot realiza încă un control imun, avâd pe suprafața lor receptori specifici (imunoglobuline de suprafață) care vor reține antigenul ce a trecut prin filtrul de control, reprezentat de macrofage și limfocite.

Mecanismele splenomegaliei

Multe din mecanismele de mărire a splinei constituie de fapt o exagerare a funcțiilor normale ale acesteia (vezi tabelul 13.1).

Tabelul 13.1

Cauze de splenomegalie

A) Splenomegalie prin hiperplazia sistemului imun în caz de infecții și inflamații: septicemie, febră tifoidă, mononucleoză infecțioasă, endocardită bacteriană subacută, tuberculoză miliară, malarie, leishmanioză, abces splenic, sarcoidoză, sindrom Felty

B) Splenomegalie prin hiperplazia sistemului monocit-macrofag: anemii hemolitice, trombocitopenii imune, LES

C) Splenomegalie congestivă, prin alterarea fluxului sanguin: ciroză hepatică, tromboză, stenoză, transformarea cavernoasă sau compresiunea extrinsecă a venei porte.

D) Splenomegalie infiltrativă:
— afecțiuni benigne: boala Gaucher, boala Niemann-Pick, amiloidoză
— afecțiuni maligne; leucemii, limfoame, boala Hodgkin, tumori primitive ale splinei (hemangioame, sarcoame, hamartoame)

E) Splenomegalie prin proliferarea celulelor sușe hematopoietice (hematopoieza extramedulară): mielofibroza cu metaplazie mieloidă, anemii hemolitice congenitale, anemie feriprivă

Diagnosticul splenomegaliei

Anamneza atentă şi minuţioasă poate aduce informaţii valoroase pentru diagnostic. Astfel, o durere vie în hipocondrul stîng cu iradiere în umăr poate sugera un infarct splenic. De asemenea, cercetarea antecedentelor eredo-colaterale constituie un element important în depistarea unei anemii hemolitice congenitale.

Examenul fizic trebuie să fie complet şi corect efectuat. Pentru examenul splinei se folosesc palparea şi percuţia. La un individ normal, splina se percută numai la nivelul spaţiilor intercostale IX—XI şi este inaccesibilă palpării. Palparea începe din cadranul inferior stâng, iar aprecierea gradului de mărire se face în raport cu linia orizontală trasată la nivelul ombilicului. Clinic, se descriu trei grade de splenomegalie asociate cu diverse afecţiuni (vezi tabelul 13.2).

Tabelul 13.2

Diagnosticul clinic al splenomegaliei

Splenomegalie gr. I (uşoară)	*Splenomegalie gr. II (moderată)*	*Splenomegalie gr. III (gigantă)*
Insuficienţa cardiacă congestivă	Ciroza hepatică cu hipertensiune portală	Leucemie granulocitară cronică
Malaria acută	Anemie hemolitică imună	Mielofibroza cu metaplazie mieloidă
Febra tifoidă	Limfoame nehodgkiniene	Leucemia acută cu celulă „păroasă"
Endocardita bacteriană	Leucemia limfatică cronică	Boala Gaucher
Boala lupică	Amiloidoza	Boala Niemann-Pick
Artrita reumatoidă	Abcese splenice	Talasemia majoră (Cooley)
Talasemia minoră	Infarcte splenice	Malaria cronică
		Leishmanioza
		Sifilisul congenital
		Obstrucţia venei porte

Dintre investigaţiile paraclinice utile în diagnosticul splenomegaliei menţionăm : ecografia subdiafragmatică cu aprecierea stazei în vena splenică, scintigrafia, tomografia computerizată. Folosirea eritrocitelor marcate cu crom radioactiv poate furniza informaţii cu privire la rolul splinei într-o anemie hemolitică, în comparaţie cu alte organe reticulo-endoteliale, cum ar fi ficatul. În acest caz, datele obţinute permit aprecierea oportunităţii splenectomiei. Angiografia selectivă splenică poate constitui o metodă de evaluare a splenomegaliei, preoperator.

Pentru stabilirea etioligiei splenomegaliei, investigaţiile de laborator (hemoleucograma, frotiu de sânge periferic, probe hepatice, teste de inflamaţie) sunt obligatorii. Se indică eventual şi examenul măduvei osoase.

Hipersplenism

Termenul de hipersplenism a fost introdus în 1907 de Chauffard și este folosit pentru a desemna situațiile în care splina îndepărtează din circulație un număr mare de eritrocite, granulocite sau trombocite. Se produce o sechestrare a acestor linii celulare fie printr-o modificare hemodinamică intrasplenică, fie printr-un mecanism imun prin intermediul aticorpilor anti-eritrocitari, antigranulocitari sau antitrombocitari. Elementele sanguine lezate prin mecanismul imun vor fi fagocitate de macrofagele splenice.

Criteriile de diagnostic ale hipersplenismului sunt:

1) Anemie, leucopenie, trombocitopenie sau combinația acestora: pancitopenie.

2) Măduva osoasă hiperplazică, cu celule de aspect normal.

3) Splenomegalie.

4) Corectarea anomaliilor hematologice menționate, în urma splenectomiei.

Hiposplenism

Termenul de hiposplenism sau asplenie este folosit pentru a indica diminuarea sau absența funcțiilor splinei. Apare în următoarele situații clinice:

— postsplenectomie

— absența congenitală a splinei

— anemia hemolitică congenitală cu hemoglobina S, când sunt prezente numeroase infarcte splenice („sutosplenectomie").

Pacienții cu splenectomie sunt sensibili la infecții bacteriene cauzate în special de *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*. Aceste infecții se explică prin lipsa de filtrare a bacteriilor învelite cu anticorpi, cât și prin scăderea producției de anticorpi de tip IgG sau IgM (opsonine). Dacă pacientul este vaccinat preoperator, se reduce riscul infecțiilor severe.

În caz de hiposplenism, pe frotiul de sânge periferic se descriu hematii în țintă, corpi Jolly și inele Cabot, rari normoblaști, trombocite tinere.

Indicațiile splenectomiei

1) Rupturi traumatice ale splinei.

2) Anemii hemolitice congenitale: sferocitoza ereditară cu crize repetate de hemoliză, talasemia majoră, deficitul de piruvatkinază.

3) Anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la cald, rezistentă la tratament.

4) Purpura trombocitopenică idiopatică rezistentă la tratament.
5) Abcese şi chisturi splenice.
6) Sindrom Felty cu leucopenie severă.
7) Boala Gaucher cu splenomegalie importantă.
8) Leucemia acută cu celulă „păroasă" (*Hairy-cell leukemia).*
9) Limfoame cu determinare splenică şi tablou de hipersplenism.
10) Ciroza hepatică cu hipersplenism.
11) Leucemia limfatică cronică cu splenomegalie gigantă, anemie hemolitică imună şi trombocitopenie imună.
12) Laparatomia urmată de splenectomie constituie o metodă de elecție pentru diagnosticul precoce al bolii Hodgkin (stadiile I, II).
13) Indicaţia de splenectomie trebuie prudent evaluată în mielofibroza cu metaplazie mieloidă agnogenică şi în leucemia granulocitară cronică.

Capitolul 14

TRANSFUZIA DE SÂNGE

Preparatele de sânge şi indicaţiile transfuziei

Transfuzia de sânge este asociată cu o morbiditate considerabilă, pe primul loc fiind situate reacţiile imunologice, declanşate de incompatibilitatea în diverse sisteme de grup sanguin.

Termenul de grup sanguin se referă la un sistem bine definit de antigene eritrocitare, controlat de un *locus* cromozomial cu un număr variabil de alele, cum sunt A, B şi O în sistemul ABO. Astăzi sunt recunoscute peste 20 de sisteme de grup sanguin, de importanţă majoră în practica medicală fiind sistemele ABO şi Rh.

Preparatele de sânge care pot fi administrate sub un control riguros biologic şi al compatibilităţii sunt reprezentate de :

— sânge integral
— masă eritrocitară
— masă trombocitară
— concentrat leucocitar
— componente plasmatice : plasmă proaspătă crioprecipitat, concentrat de factor VIII, concentrat de complex protrombinic, concentrat de fibrinogen, preparat de imunoglobuline.

Indicaţia principală pentru transfuzia de sânge integral o constituie hemoragiile acute consecutive traumatismelor, intervenţiilor chirurgicale majore, hemoragiei digestive superioare.

Masa eritrocitară, obţinută prin sedimentarea sau centrifugarea sângelui integral, se recomandă în special la pecienţii cu anemie cronică severă, care au volum plasmatic crescut. Administrarea sângelui integral la aceşti pacienţi poate determina supraâncărcarea volemică, cu precipitarea insuficienţei cardiace.

Pe lângă evitarea încărcării circulației, masa eritrocitară preferă protecție împotriva aportului excesiv de electroliți (sodiu, potasiu), citrat, amoniac, anticorpi (anti-A), care nu poate fi evitat în cazul administrării de sânge integral.

Principalele tipuri de anemii care au indicația majoră de transfuzie sunt :

— anemia aplastică congenitală sau dobândită ;

— anemiile hemolitice congenitale : talasemie majoră, siclemie, deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază. În anemiile hemolitice autoimune trebuie evitate transfuziile, deoarece pacienții dezvoltă rapid anticorpi împotriva antigenelor eritrocitare și efectul acestora este anulat ;

— anemii severe prin deficiență de vitamina B_{12}, folați sau fier, când valorile scăzute de hemoglobină și ale hematocritului afectează funcțiile vitale ale organismului.

Masa trombocitară este preparată prin centrifugarea plasmei bogate în trombocite și se indică la pacienții cu sângerări importante datorate trombocitopeniei (sub 20 000/mm^3) sau unui defect calitativ al plachetelor. De asemenea poate fi administrată preoperator, în scop profilactic, când numărul de trombocite este mai mic de 60 000/mm^3. Nu trebuie administrată masă trombocitară la bolnavii cu purpură trombocitopenică idiopatică (PTI) datorită autoanticorpilor antiplachetari și nici în coagulopatiile de consum înaintea tratării cauzei primare.

O unitate de concentrat trombocitar crește numărul de trombocite cu 10 000/mm.

Datorită riscului mare de reacții imunologice, indicațiile masei trombocitare trebuie strict limitate la urgențele hemoragice majore.

Concentratele leucocitare au o utilizare restrânsă, se indică la pacienții cu neutropenie severă și infecții bacteriene refractare la antibioticele adecvate. Se transfuzează zilnic 10—30$\times 10^9$ neutrofile, obținute de la donatori normali prin leucofereză. Eficacitatea acestei forme de tratament este limitată de durata scurtă de viață a neutrofilelor (4—7 h) în torentul circulator.

Complicațiile transfuziei de sânge

Complicațiile transfuziei de sânge pot fi clasificate astfel :

1) Complicații imunologice

— reacții imunologice împotriva eritrocitelor (hemoliză intravasculară sau extravasculară), trombocitelor, leucocitelor, imunoglobulinelor (IgA) sau a altor antigene plasmatice.

2) Complicații non-imune

— supraâncărcarea volemică ;

— contaminarea bacteriană ;

— transmiterea unor boli : hepatită cu virus B sau C, infecții cu citomegalovirus, SIDA, sifilis, malarie, toxoplasmoză, bruceloză ;

— hemocromatoză secundară ;

— toxicitatea citratului.

Reacţii hemolitice datorate incompatibilităţii de grup sanguin

Simptomele datorate unei transfuzii sanguine incompatibile depind de tipul intravascular sau extravascular al hemolizei. Distrugerea intravasculară brutală a hematiilor transfuzate, însoţită de hemoglobinemie şi hemoglobinurie este datorată, de obicei, unei incompatibilităţi în sistemul ABO, cu participarea complementului. La scurt timp după administrarea transfuziei pacientul prezintă frison, dureri lombare şi toracice, eritem facial urmate de febră înaltă.

În apariţia acestei simptomatologii sunt implicate fragmentele C_{3a} şi C_{5a} (anafilatoxine) rezultate din activarea cascadei complementului, consecutivă formării de complexe imune între hematia cu grup A şi anticorpii anti-A. Dacă reacţia este severă se produce colaps circulator şi uneori coagulare intravasculară diseminată, datorită eliberării tromboplastinei tisulare şi activatorului de plasminogen din eritrocitele lizate. Un procent de 10 din pacienţii care supravieţuiesc momentului iniţial dezvoltă oligurie sau anurie, printr-un mecanism insuficient cunoscut. Se presupune că hemoglobinuria masivă exercită un efect toxic pe celulele tubulare renale. Apariţia acestei complicaţii impune administrarea de urgenţă a furosemidului sau manitolului, pentru stimularea diurezei.

Când transfuzia este însoţită de hemoliză extravasculară, simptomatologia este mai atenuată, manifestată doar prin frison şi febră apărute după una sau mai multe ore. Cauza cea mai frecventă de distrugere extravasculară a hematiilor transfuzate este legată de prezenţa anticorpilor anti-D, datorită unei incompatibilităţi în sistemul Rh. În aceste cazuri, insuficienţa renală constituie o excepţie.

Un alt tip de incompatibilitate, denumit reacţie hemolitică posttransfuzională tardivă, apare după un interval de 7 zile, la pacienţii imunizaţi în antecedente prin transfuzie sau sarcină. În serul acestor pacienţi cu imunizări anterioare, titrul anticorpilor este foarte redus şi nu poate fi depistat prin testele obişnuite.Când li se administrează o nouă transfuzie, titrul anticorpilor antieritrocitari creşte rapid, cu constituirea tabloului de hemoliză în decurs de o săptămână. Astfel, pacienţii vor prezenta anemie, febră, icter şi, uneori, hemoglobinurie.

Alte reacţii imunologice

În absenţa distrucţiei eritrocitelor, reacţiile febrile posttransfuzionale se mai pot datora prezenţei anticorpilor antileucocitari, antitrombocitari sau anti-HLA.

Menţionăm, de asemenea, un caz rar de reacţie imunologică care apare printr-un mecanism de hipersensibilitate imediată (tip I), datorită unor anticorpi anti-IgA aflaţi în plasma pacienţilor transfuzaţi, care nu au acest tip de imunoglobulină şi au fost sensibilizaţi în prealabil. Manifestările clinice includ : urticarie, eritem, *rash* maculo-papular, edeme periorbitale şi, foarte rar, hipotensiune, bronhospasm, edem glotic. Tratamentul constă în admi-

nistrarea de antihistaminice, iar pentru reacţiile severe adrenalină şi hemisuccinat de hidrocortizon.

Cauza acestui fenomen este neprecizată, se presupune că ar fi implicate componentele C_{3a} şi C_{5a}, precum şi unele leucotriene.

COMPLICAŢII NON-IMUNE

Contaminarea bacteriană

Transfuzia de sânge infectat este foarte rară, dar atunci când apare are o letalitate mare.

La recoltare există posibilitatea infectării cu germeni care contaminează tegumentele donatorului (exemplu : stafilococi), însă conservarea imediată a sângelui la 4°C împiedică creşterea acestor microorganisme.

Ocazional, unii germeni gram-negativi pot contamina sângele de la donator, cu dezvoltare lentă la 4°C. În 2— 3 săptămâni, prin creştere şi multiplicare, aceşti agenţi patogeni pot determina reacţii letale la pacienţii transfuzaţi. Tabolul clinic are aspectul unui şoc endotoxic cu febră înaltă, colaps circulator şi, uneori, coagulare intravasculară diseminată.

Supraîncărcarea volemică

Această complicaţie apare cu predilecţie la persoanele în vârstă, cu anemie severă, cărora li se administrează rapid o cantitate mare de sânge. Primele simptome şi semne sunt reprezentate de dispnee, tuse seacă, jugulare turgescente, raluri subcreptiante în bazele plămânilor. În acest moment, transfuzia trebuie oprită şi, la nevoie, se practică flebotomia. Dacă se continuă administrarea de sânge integral simptomatologia se agravează, până la constituirea tabloului de edem pulmonar acut.

Pentru profilaxia acestei complicaţii, în cazurile de anemie severă se administrează numai 250 ml de masă eritrocitară şi se reduce rata transfuziei la 1 ml/kgcorp/oră. Dacă pacientul are anemie moderată şi funcţie cardiacă normală poate fi transfuzat, fără nici un risc, 1 litru de sânge în interval de 5 ore (1 picătură/secundă).

Toxicitatea citratului

Sângele recoltat de la donatori este amestecat cu o soluţie de citrat-fosfat-dextroză+adenină (CPD-adenină), pentru a se obţine o conservare adecvată.

Uneori, prin administrarea rapidă a unor cantităţi mari de sânge conservat se manifestă efectul toxic al citratului, cu un potenţlal ridicat. Acest compus fixează calciul ionic din plasmă cu apariţia spasmelor musculare şi prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă. Dacă se administrează o cantitate de sânge mai mare de 2 l la fiecare 20 de minute, se adaugă obligatoriu 1 g de calciu gluconic pentru fiecare litru transfuzat.

Potasiul care iese din eritrocite, în cursul stocării sîngelui poate determina efecte severe numai în prezenţa unei cantităţi excesive de citrat.

Hemocromatoza

În organism, depozite crescute de fier pot fi întâlnite la 2 categorii de pacienţi :

1) care absorb cantităţi crescute de fier o perioadă îndelungată de timp ;

2) care primesc regulat, de mai mulţi ani, transfuzii de sânge (pacienţi cu B-talasemie majoră, anemie aplastică şi aplazie pură a seriei eritrocitare).

O absorbţie intestinală a fierului crescută, manifestată de la naştere, este caracteristică pentru afecţiunea denumită hemocromatoză idiopatică. Este o boală cu transmitere autosomal-recesivă, gena implicată fiind situată pe cromozomul 6. S-a constatat o asociere a hemacromatozei idiopatice cu următoarele antigene : HLA-A_3, HLA-B_{14} şi HLA-B_7. Pacienţii respectivi dezvoltă o simptomatologie tipică în jurul vârstei de 40 de ani. De asemenea, absorbţia fierului este crescută la pacienţii cu hiperplazie eritroidă marcată, ca urmare a unei hemolize sau a unei eritropoieze ineficiente.

În a 2-a categorie sunt incluşi pacienţii politransfuzaţi, care prezintă o hemocromatoză secundară.

Când depozitele de fier sunt excesiv crescute, vor fi afectate progresiv inima, ficatul şi organele endocrine. Manifestările clinico-patologice includ : pigmentarea cu aspect bronzat a tegumentelor, disfuncţie cardiacă, ciroză, diabet, atrofie testiculară şi artropatie.

Cel mai important test *screening* pentru diagnosticul hemocromatozei este nivelul seric al feritinei, valoarea sa este corelată direct proporţional cu depozitele din organism (poate atinge 10 000 μg/l).

Deoarece creşterea feritinei serice mai poate fi întâlnită şi în alte condiţii clinice cum ar fi : infecţiile, neoplaziile şi afecţiunile hepatice, diagnosticul trebuie confirmat prin biopsie hepatică, care permite atât estimarea cantitativă a fierului depozitat cât şi aprecierea extinderii leziunilor celulare.

Hemocromatoza idiopatică este tratată prin flebotomii repetate, care influenţează favorabil pigmentarea cutanată, toleranţa la glucide, modificările hepatice nu însă şi manifestările endocrine (insuficienţa gonadică).

În hemocromatoza secundară, la politransfuzaţi, se indică un chelator de fier — Desferioxamina — în injecţii intramusculare profunde, cu monitorizarea atentă a excreţiei urinare a fierului. Se mai poate administra subcutanat, cu o seringă automată, în interval de 8—16 ore. Acidul ascorbic creşte excreţia urinară a fierului la pacienţii care primesc o medicaţie chelatoare, dar trebuie administrat cu prudenţă, datorită efectului toxic exercitat pe miocard.

Hemocromatoza

În organism, depozitele crescute de fier pot fi împărțite în 2 categorii de [illegible]

1) care absorb cantități crescute de fier [illegible] persoanele [illegible]
2) care primesc regulat, de mai mulți ani, transfuzii de sânge [illegible] cu [illegible] majoră, anemie aplastică și aplazie pură a seriei eritrocitare.

O absorbție intestinală a fierului crescută [illegible] manifestată de la naștere, este caracteristică pentru [illegible] denumită hemocromatoză idiopatică. Este o boală cu transmitere autosomal-recesivă, gena implicată fiind situată pe cromozomul 6. S-a constatat o asociere a hemocromatozei idiopatice cu [illegible] HLA-A [illegible] HLA-B [illegible] desvoltă o simptomatologie tipică la [illegible] vârstei de 40 de ani. [illegible] absorbția fierului [illegible] prezentă la pacienții cu hiperplazie eritroidă [illegible]

[illegible]

Când depozitele de fier sunt crescute, [illegible] fi afectate [illegible] Manifestările clinice [illegible] diabet [illegible] cardiace [illegible]

Cel mai important examen [illegible] pentru diagnosticul hemocromatozei este nivelul seric al feritinei. Valoarea sa este corelată direct proporțional cu depozitele din organism [illegible] 1000 [illegible]

Deoarece creșterea feritinei serice mai poate fi întâlnită [illegible] biopsia [illegible] diagnosticul [illegible]

[illegible]

În hemocromatoza [illegible]

[illegible] administrat cu prudență [illegible] pe inducerii.

Toxicitatea [illegible]

[illegible]

BIBLIOGRAFIE

1. ACKROYD J. F. (1962) — *The immunological basis of purpura due to drug hipersensitivity*, Proc. Roy. Soc. Med., 55, 437.
2. AISEN P. (1982) — *Current concepts in iron metabolism*, Clin. Haematol., 11, 241.
3. BAIN B. J., WICKRAMANSINGHE S. N. (1986) — *Pathology of the marrow general considerations*, Blood and bone marrow, Systheme Pathology, 3-rd edition, vol. 2, 73, Churchill, Livingstone, Edinburgh.
4. BARLOGIE B., EPSTEIN J., SELVANAYAGAM P., ALEXANIAN R. (1989) — *Plasma cell myeloma — new biological insights and advances rapy*, Blood, 73, 865—879.
5. BENNET J. M., CATOVSKY D., DANIEL M. T., FLANDRIN G., GATTON D. A. S., GRALNICK H. R., SULTAN C. (1976) — *Proposals for the classification of the acute leukemia*, Brit. J. Haematol., 33, 451.
6. BERESFORD C. H. (1988) — *Antithrombin III deficiency*, Blood (review), 2, 239.
7. BIGGS R. (1968) — *The detection of defects in blood coagulation*, Brit. J. Haematol., 51, 115.
8. BUTOIANU C. ELENA, NICOARĂ T. STĂNICĂ (1982) — *Sistemul hematopoietic*, vol. III, 15—100.
9. BUTOIANU C. ELENA, NICOARĂ T. STĂNICĂ (1973) — *Vademecum hematologic*, Edit. Medicală, București.
10. CALABRESI P., MEYER O. O. (1959) — *Polycitemia vera, Clinical and laboratory manifestations*, Ann. Int. Med. 50, 1, 182.
11. CALABRESI B. M., STORB R., THOMAS E. D. (1982) — *Aplastic anaemia*, New Eng. J. of Med., 306, 645, 712.
12. CARTWRIGHT G. E., LEE G. R. (1971) — *The anaemia in chronic disorders*, Brit. J. Haematol., 21, 147.
13. CARTWRIGHT G. E., EDWARDS C. Q., KRAVITZ K. (1979) — *Hereditary hemochromatosis. Phenotypic expression of the disease*, New Eng. J. Med., vol. 301, 175—179.
14. CATOVSKY D. (1981) — *The leukaemic cell*, Churchill Livingstone, Edinburgh.
15. *Cecil text book of medicine 19th* (1992), — Ed. Wyngarden, Smith Bennet, Ed. Saunders.
16. COHEN A. S. (1991) — *Amyloidosis*, Bull. Rheum. Dis., 401, 1—12.
17. COOK J. D., FINCH C. A., SMITH N. J. (1976) — *Evaluation of the iron status of a population*, Blood, 48, 449.
18. DACIE J. V. (1967) — *The haemolytic anaemias*, Churchill, London.
19. DE VITA V. T. jr., HUBBARD S. M. (1993) — *Hodgkin's disease*, New Eng. J. of Med., vol. 328, 560—565.
20. DEYKIN D. (1976) — *The clinical challenge of disseminated intravascular coagulation*, New Eng. J. of Med., vol. 283, 636.
21. GORDON-SMITH E. C. (1983) — *Management of aplastic anaemia*, Brit. J. Haematol., 53, 185.
22. HAMBLIN T. J., OSCIER D. G. (1987) — *The myelodysplastic syndrome* — a practical guide, Hematol. Oncol., 5, 19, 34.

23. HARRINGTON W. J., MINICH V., HOLLINGSWORTH J. W., MOORE C. V. (1951) — *Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura*, J. Lab. Clin. Med., 38, 1.
24. *Harrison's principles of internal medicin* (1990) — 12th edition, Mc. Graw-Hill Inc.
25. HUGHES-JONES N. C., WICKRAMASINGHE N. V. (1991) — *Lecture notes on haematology*, Blackwell Scientific Publications.
26. JACOBS A. (1979) — *Iron chelation therapy for iron loaded patients*, Brit. J. Haematol., 43, 1—5.
27. KOIKE T. (1992) — *Severe symptoms of hyperhistaminemia after treatment of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (All — transretinoic acid)*, New Eng. J. of Med., vol. 327, 385—388.
28. LENNERT K. (1981) — *Malignant lymphoma other than Hodgkin's disease*, Springer Verlag, New York.
29. LEVINE P., BURNHAM L., KATZIN E. M., VOGEL P. (1941) — *The role of isoimmunization in the pathogenesis of erytroblastosis foetalis*, Am. J. Obstet. Gynec, 42, 925.
30. LIBLEY C. A., SKIMMER M., COHEN A. S. (1983) — *Use of abdominal fat tissue aspirate in the diagnosis of systemic amyloidosis*, Arch. Intern. Med., 143, 1 549—52.
31. LIESCHKE G. E., BURGESS A. W. (1992) — *Drug Therapy : granulocyte-colony stimulating factor and granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, New Eng. J. of Med., vol. 327, 28—36, 99—107.
32. LOWENBERG B., colab. (1993) — *Autonomous proliferation of leukemic cells in vitro as a determinant of prognosis in adult acute myeloid leukemia*, New Eng. J. of Med., vol. 328, 614—620.
33. MAC FARLANE R. G. (1964) — *An enzyme cascade in the blood — clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier*, Nature, 202, 498.
34. MAHMOUD A. A. F., AUSTEN K. E., SIMON A. S. (1980) — *The Eosinofil in health and disease*, Grun & Stratton, New Nork.
35. MENTZER W. C. (1981) — *Enzymopathies :* Cl nics in haematodlogy, vol. 10.1, W.B. Saunders, Philadelphia.
36. MIRRALES G. DIEGO, O'FALLON J., TALLEY J. N. (1992) — *Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy*, New Eng. J. of Med., vol. 327, 1919—1923.
37. PACKHAM M. A., MUSTARD J. F. (1977) — *Chemical pharmacology of platelets*, Blood, 50, 555.
38. RAPPAPORT H. (1977) — *Histological classification non-Hodgkin's lymphoma*, Cancer Treatment Report, Ed. S.E. James & T. Grodden 61, 1037—48.
39. SALMON S. E. (1982) — *Myeloma and related disorders. Clinics in Haematology*, vol. 11.1, W. B. Saunders, Philadelphia.
40. SCHILLING R. F. (1953) — *A new test for intrinsic factor activity*, J. Lab. Clin. Med., 42, 946.
41. SCHULMAN (1964) — *Management of idiopatic thrombocytopenic purpura*, Pediatrics, 33, 979.
42. SILVERSTEIN M. N. (1968) — *Primary of haemoragic thrombocythemia*, Arc. Intern. Med., 122, 18.
43. STEIN J. H. (1987) — *Internal medicine*, Little, Brown & Company, Boston.
44. URBA J. W., LONGO L. (1992) — *Hodgkin's disease*, New Eng. J. of Med., vol. 326, 678—687.
45. VIDEBAECK A. (1975) — *Polycythemia and myelofibrosis*, Clin. Haematol., vol. 4, 2 W.B. Saunders, Philadelphia.
46. WEATHERALL D. J., CLEGG J. B. (1981) — *The thalassemia syndromes*, Blackwell Scientific Publication, Oxford.
47. WILLIAMS D. M., LYNCH R. E., CARTWRIGHT G. E. (1973) — *Drug induced aplastic anaemia*, Semin. Haematol., 10, 195.
48. WILLIAM J. WILLIAMS (1983) — *Hematology*, 3rd edition, Mc Graw, Hill Book Company.
49. WINTROBE M. M., LEE G. R., BITHEL T. C., LUKENS J. N. (1981) — *Clinical Hematology*, Lea & Febiger, Philadelphia.
50. WRIGHT D. H. (1982) — *The identification and classification of non-Hodgkin's lymphoma a review*, Diagnostic Histopathology, 5, 73—111.
51. BERCEANU ŞT. (1977) — *Hematologie clinică*, Edit. Medicală, Bucureşti.
52. POPA G. (1984) — *Actualităţi în hematologie*, Iaşi.

Coperta de : Adrian Constantinescu

ISBN 973-39-0248-9

Redactor de carte : dr. GEORGE ALGEORGE
Tehnoredactor : MARIAN ACHIM

Bun de tipar : 21.03.1994
Formatul : 16/70×100
Hârtie : scris I A 70×100/56
Coli tipar : 17,5

Tiparul executat : Imprimeria „Oltenia"
Bul. I. Antonescu nr. 102



ISBN 973-39-0248-9

Lei 4500